

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde

der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Stellenwert der Bildfusion von
Positronenmissionstomographie und
Computertomographie bei onkologischen
Erkrankungen des Pankreas**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Stefan Markus Niehues

aus Köln

Dekan: Prof. Dr. med. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. N. Hosten

2. Prof. Dr. med.C. Clausen

3. Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Datum der Promotion: 08.02.2002

Inhalt

1 Einleitung	6
1.1 Tumoren des Pankreas	7
1.1.1 Klinik	7
1.1.2 Bildgebung	11
1.1.3 Therapie	12
1.2 Entzündliche Läsionen des Pankreas	13
1.2.1 Klinik	13
1.2.2 Bildgebung	16
1.2.3 Therapie	17
1.3 Problemstellung	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Etablierte bildgebende Diagnostik	22
2.2.1 Computertomographie (CT)	22
2.2.2 Positronenemissionstomographie	25
2.3 Bildfusion	27
2.3.1 Registrierung	29
2.3.2 Visualisierung	32
2.3.3 Validierung	34
2.4 Statistische Methoden	36
3 Ergebnisse	37

3.1 Allgemein	37
3.1.1 Das Patientenkollektiv	37
3.1.2 Die Bildfusion	39
3.2 Pankreaskarzinomdetektion	41
3.2.1 Computertomographie	41
3.2.2 Positronenemissionstomographie	42
3.2.3 Bildfusion	43
3.3 Umgebungsinfiltration	48
3.3.1 Computertomographie	48
3.3.2 Positronenemissionstomographie	49
3.3.3 Bildfusion	49
3.4 Lymphknoteninfiltration	52
3.4.1 Computertomographie	52
3.4.2 Positronenemissionstomographie	53
3.4.3 Bildfusion	53
3.5 Fernmetastasen	56
3.5.1 Computertomographie	56
3.5.2 Positronenemissionstomographie	56
3.5.3 Bildfusion	57
3.6 Biopsieplanung	58
3.7 Fallbeschreibungen	60
3.7.1 Zusätzlich entdecktes Bronchial-Karzinom	60

3.7.2 Gallensignal	61
4 Diskussion	63
4.1 Computertomographie	63
4.1.1 Methodendiskussion	63
4.1.2 Ergebnisdiskussion	65
4.2 Positronenemissionstomographie	67
4.2.1 Methodendiskussion	67
4.2.2 Ergebnisdiskussion	72
4.3 Bildfusion	74
4.3.1 Methodendiskussion	75
4.3.2 Ergebnisdiskussion	81
5 Zusammenfassung	85
6 Literatur	87
7 Lebenslauf	96
8 Danksagung	97

1 Einleitung

Bei der Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms wurden in letzter Zeit Fortschritte erzielt. Dennoch gehört das Pankreaskarzinom zu den Neoplasien mit der geringsten Aussicht auf Heilung. In der Häufigkeit tumorbedingter Todesfälle liegt es an fünfter Stelle mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 2% (1-3). Zu erklären ist dies mit dem meist fortgeschrittenen Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (3-5). Selbst bei klinischem Tumorverdacht ist die Differenzierung von Karzinom und Entzündung nicht leicht. Dabei wird in hohem Maße Wert auf die bildgebende Diagnostik, neben der ERCP insbesondere auf die Sonographie und Computertomographie, gelegt (6, 7). Bisherige Studien haben zeigen können, dass sowohl die Detektion von Läsionen < 2 cm als auch die Differentialdiagnose zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom Schwierigkeiten bereiten (8). Die morphologischen Methoden Ultraschall, CT und MRT stellen den Tumor als Raumforderung dar. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe sind eventuell auch die Karzinome erkennbar, die zwar das Pankreas nicht nennenswert auftreiben, aufgrund ihres fibrösen Aufbaus aber schlechter durchblutet sind als normales Pankreasgewebe. Der einzig mögliche kurative Therapieansatz ist die Operation des frühen Pankreaskarzinoms, das mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert wurde.

In vielen Fällen wird die Information über die Aktivität des Gewebes durch eine Positronenemissionstomographie erbracht, welche aber nur ungenügend Aufschluss über den Ort metabolischer Mehranreicherung gibt. Grundsätzlich scheint die PET als funktionelles Verfahren das Potenzial zu einer früheren Diagnostik des Pankreaskarzinoms zu besitzen. Dazu ist aber ein Ausgleich ihres größten Nachteils, nämlich der schlechten räumlichen Auflösung, erforderlich. Die Bildfusion mit der robusten und räumlich gut auflösenden CT kann dieses Problem ausgleichen.

Einleitend werden im folgenden Charakteristika der verschiedenen Pankreasläsionen beschrieben, aus denen sich die spezifischen Anforderungen an die bildgebende Diagnostik ergeben. Der derzeitige Stand der technischen und diagnostischen Möglichkeiten wird skizziert, um dann die dieser Arbeit zugrundeliegenden Bemühungen zur Verbesserung der radiologischen Darstellung und Differenzierung zu

beschreiben. Die Bildfusion soll im Rahmen eines größeren Kollektives prospektiv als Verfahren etabliert werden, welches im Vergleich zu den einzelnen Schnittbildverfahren Ortsauflösung und metabolische (funktionelle) Information vereinigt. Die so erworbenen Daten werden hinsichtlich Ihrer Aussagefähigkeit zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms ausgewertet und gegenübergestellt.

1.1 Tumoren des Pankreas

Tumoren des Pankreas werden histologisch in benigne und maligne unterschieden, sie machen zusammen 10% aller Tumoren des Verdauungstraktes aus.

1.1.1 Klinik

Zu den benignen neoplastischen Pankreasläsionen zählt das Pankreasadenom, welches in das muzinöse Zystadenom und das mikrozystische Adenom unterteilt wird. Pankreasadenome sind sehr selten, ihren Ursprung finden sie meist in zentroazinären oder Azinuszellen oder beidem. Bezüglich ihres Wachstums kann eine papillomatöse, adenomatöse oder zystische Form unterschieden werden.

Das muzinöse Zystadenom wächst vorwiegend im Korpus-Schwanz-Bereich und erreicht dort eine Größe zwischen 3 und 20 cm. Es bildet große Zysten, die mit einem einreihigen schleimbildenden Zylinderepithel ausgekleidet sind. Eine maligne Entartung ist möglich, hierbei wächst das muzinöse Zystadenokarzinom langsamer und metastasiert später als die soliden Pankreaskarzinome.

Das mikrozystische Adenom betrifft bevorzugt Frauen im höheren Lebensalter. Häufig weist es einen Durchmesser von mehr als 10 cm auf und besteht mikroskopisch aus kleinen serösen Zysten, die durch kubisches Epithel ausgekleidet sind.

Im Rahmen rezidivierender chronischer Pankreatitiden können Pseudozysten entstehen, welche ebenfalls als Raumforderung imponieren.

Mit einer Inzidenz von 10 pro 100.000 Einwohnern jährlich (männlich > weiblich) ist das Pankreaskarzinom nach dem Kolon- und Magenkarzinom der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes. Die Pankreaskarzinome werden in die Adenokarzinome und das Azinuszellkarzinom unterteilt. Mit einer Häufigkeit von etwa 0,6% stellen die nichtepithelialen Tumoren (Leiomyosarkome, maligne periphere Nervenscheidentumore u.a.) und adenosquamöse Karzinome eine Rarität unter den Pankreasneoplasien dar (9, 10), so dass im Rahmen dieser Arbeit nicht näher auf diese Formen eingegangen werden soll.

Das Adenokarzinom, mit 70% am häufigsten im Pankreaskopf lokalisiert, findet seinen Ursprung im Gangepithel (=duktales Adenokarzinom) (3, 11). Diese Form des Pankreaskarzinoms macht etwa 80% aller Pankreaskarzinome aus. Das Pankreasadenokarzinom manifestiert sich zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr mit einer Geschlechterverteilung von männlich zu weiblich wie 1,5 zu 1.

Die Ätiologie ist bisher noch nicht geklärt, eindeutige Risikofaktoren konnten nicht nachgewiesen werden (3).

Das Adenokarzinom wird meist erst im symptomatischen und damit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt imponieren Symptome wie Gewichtsverlust und unklare Oberbauchbeschwerden. Zu diesem Zeitpunkt hat meist schon eine Ausbreitung des Prozesses über die Organgrenze hinaus stattgefunden. Auch metastasiert es ausgesprochen frühzeitig. Dadurch hat das Adenokarzinom eine äußerst schlechte Prognose. Die Metastasierung erfolgt in erster Linie lymphogen, bei hämatogener Metastasierung findet man die Filiae vorwiegend in Leber und Lunge. Durch diese Faktoren liegt bei dem Adenokarzinom die mittlere Überlebenszeit bei etwa 6 Monaten.

Als topographische Sonderform des duktales Pankreaskarzinoms ist das Papillenkarzinom anzusehen. Das Papillenkarzinom findet man meist im Bereich der Ampulla Vateri, wo es in Form kleiner Knoten auch in das Duodenum reichen kann. Ähnlich dem kolorektalen Karzinom entwickelt sich das Papillenkarzinom über die Vorstufe eines Adenoms, so dass bioptisch häufig nur ein Adenomanteil erfasst werden kann. Die Prognose ist im Vergleich zum Pankreaskarzinom günstig, da das Papillenkarzinom **früh** mit klinischen Zeichen in Form einer intermittierenden

Verschlusssymptomatik auf sich aufmerksam macht. Bei Verschluss des Ductus pancreaticus minor entsteht eine sekundäre Pankreatitis.

Das Azinuszellkarzinom geht von den Drüsenzellen aus und macht als seltene Entartung 1% aller Pankreaskarzinome aus. Es häuft sich in der fünften Lebensdekade mit einer geschlechtsbezogenen Häufung von männlich zu weiblich wie 1 zu 2,5. In der Regel ist das Azinuszellkarzinom im Pankreasschwanz lokalisiert.

Bei sekretorisch aktivem Azinuszellkarzinom kommt es gelegentlich zu einem Lipaseübertritt ins Blut, was dann mit einer disseminierten Pannikulitis, Polyarthropathie und Bluteosinophilie einhergeht. Die Azinuszellkarzinome metastasieren in den seltensten Fällen und meist zu einem sehr späten Zeitpunkt. Daher ist die Prognose besser als die des Pankreaskarzinoms.

Das Pankreaskarzinom manifestiert sich mit unspezifischen Symptomen wie Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Verdauungsstörungen, Oberbauchschmerzen, Aszites und rezidivierenden Thrombophlebitiden (3). Oft stellt der schmerzlose Ikterus das erste klinische Zeichen dar, dem eine schmerzlos vergrößerte, palpable Gallenblase (dem sogenannten COURVOISIER-Zeichen) folgt. Die typische Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion und Diabetes mellitus imponiert als ein Spätsymptom.

Die wenigen nicht-epithelialen Tumoren des Pankreas unterscheiden sich in Ihrer Symptomatik wie auch Darstellung nicht von Karzinomen. Ein solcher histologischer Befund stellt daher meist eine Seltenheit dar (10).

Die Tumoren des exokrinen Pankreas werden nach zwei verschiedenen Klassifikationen eingeteilt, die im nachfolgenden aufgeführt sind:

TNM-Staging von Karzinomen des exokrinen Pankreas (12-14):

T-Primärtumor

TX Primärtumor nicht beurteilbar

T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor

T1 Tumor begrenzt auf das Pankreas, Tumor ≤ 2 cm

T2 Tumor begrenzt auf das Pankreas, Tumor ≥ 2 cm

T3 Tumorausbreitung im Duodenum, Gallengang und/oder peripankreatischem Gewebe

T4 Tumorausbreitung im Magen, Milz, Kolon, und/oder in große Gefäße

N-Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar

N0 Keine regionären Lymphknoten befallen

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

N1a Metastase in einem einzelnen regionalen Lymphknoten

N1b Metastasen in vielen regionalen Lymphknoten

M-Fernmetastasen

MX Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms nach der

UICC-Klassifikation von 1997 (12, 13):

Stadium	T	N	M
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1-3	N1	M0
IVa	T4	jedes N	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

1.1.2 Bildgebung

Bei dem Verdacht auf eine Pankreaserkrankungen wird zuerst die Sonographie als gut verfügbares und preiswertes Verfahren eingesetzt (15).

Die Sonographie stellt eine Eingangsdiagnostik dar, die wegen fehlender Einsehbarkeit oft nicht diagnostisch weiterführt. Die CT ist dann die weiterführende Methode der Wahl, welche heute ausschließlich als Spiral-CT durchgeführt werden sollte (15). Der Tumornachweis gelingt hierbei über eine Minderperfusion des atypischen Gewebes in der kontrastmittelgestützten arteriellen Phase, da das Karzinom hohe fibrotische Anteile besitzt. Der Nachteil der CT ist die Schwierigkeit, kleine Lebermetastasen gleichzeitig optimal zu erfassen, da die CT eine hohe Sensitivität nur für Läsionen über 2 cm Größe besitzt.

Das Pankreaskarzinom äußert sich in der CT als Konturdeformierung und mit sekundären Tumorzeichen wie biliärer Obstruktion und Dilatation des Ductus pancreaticus über 3mm. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe zeigt sich das Tumoreal durch den hohen Anteil an Bindegewebe hypodens (16).

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) zeigt Gangabbrüche und Abnormalität beider Pankreasgänge (Double-Duct Sign). In einigen Fällen ist es in der ERCP nicht möglich, Pankreasgänge darzustellen.

Die MRT wird heute von vielen Arbeitsgruppen als der CT überlegen eingestuft. Nachdem es inzwischen möglich ist, MRT-Kontrastmittel zur verbesserten Darstellung einzusetzen, besitzt die MRT auf der Suche nach der „One-stop-shop-Diagnostik“ (eine diagnostische Prozedur, mittels derer alle Fragen in einem Arbeitsgang ausreichend geklärt werden können) das Potenzial zum Favoriten. Eine Vielzahl kleinerer Studien konnte bisher belegen, dass die kontrastmittelgestützte MRT bei der Abklärung von Pankreaskarzinomen der kontrastmittelgestützten CT überlegen sein kann (17) und an Bedeutung gewonnen hat (18). Für eine endgültige Einschätzung ist es bisher aber noch zu früh, es müssen weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und weiteren Ergebnissen abgewartet werden.

Die CT erreicht für die Diagnostik von Pankreasläsionen in verschiedenen Studien Werte bei der Sensitivität von 53% bis 100%, bei der Spezifität von 81 bis 100%. Auch bei der MRT schwanken die Angaben über die Sensitivität von 80% bis 100%, bei der Spezifität von 78% bis 100% (19-23).

Die PET ist ein innovatives und sehr aufwendiges Verfahren (4), die Wertigkeit ist noch nicht abschließend beurteilbar (24-26).

1.1.3 Therapie

Durch die Möglichkeit der malignen Entartung des *muzinösen Zystadenoms* wird eine chirurgische Resektion in den meisten Fällen angestrebt, abhängig von dem Alter und der Verfassung des Patienten. Im Gegensatz dazu wird das *mikrozystische Adenom* bei Symptomarmut nicht entfernt, eine Operationsindikation ist nur bei Obstruktionspankreatitis oder Verschlussikterus durch Lage im Pankreaskopf gegeben.

Bei den *malignen Pankreasläsionen* stellt die chirurgische Resektion in einem frühen Stadium ohne Umgebungsinfiltration und Lymphknotenbefall den einzig kurativen Ansatz dar (11). Der Erfolg der Operation mit einer Mortalität von zwei bis zehn Prozent und einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 10 und 25 Prozent hängt auch von dem Grad der Mesenterialgefäßbeteiligung ab (27). Bei fortgeschrittenem Stadium dominiert das Prinzip der „best supportive care“ (3). Häufig wird dem Patienten ein Stent zur Beseitigung eines Abflusswiderstandes in die Gallenwege eingebracht. Die Rolle der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist rein palliativ. Ebenfalls konnte bisher kein Beweis für den Erfolg der kombinierten Radiochemotherapie oder der Hormontherapie erbracht werden (28).

Die derzeit einzig realistische Chance auf Heilung scheint in der frühzeitigen Diagnosestellung mit konsekutiver chirurgischen Resektion zu liegen (29).

1.2 Entzündliche Läsionen des Pankreas

Als Pankreatitis bezeichnet man das Krankheitsbild, bei dem durch Aufstau der Pankreasenzyme eine Autodigestion des Organs vorliegt, wodurch Entzündungs- und Vernarbungsprozesse stattfinden. Dabei unterscheidet man akute und chronische Verlaufsformen. Übergänge zwischen beiden Formen werden beschrieben.

1.2.1 Klinik

Die **akute Pankreatitis** ist mit einer Inzidenz von 5-10 / 100.000 und einem Altersgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr eine schwere Erkrankung, die sich häufig hinter der Einweisungsdiagnose „akutes Abdomen“ verbirgt (30-33). Sie ist definiert als Entzündung der Bauchspeicheldrüse mit konsekutivem Versagen anderer Organsysteme und/oder lokalen Komplikationen wie Kreislaufschock oder akutes Nierenversagen sowie der Ausbildung einer Nekrose, eines Abszesses oder von Pseudozysten.

Als Ursachen dieser Erkrankung gelten vor allem Gallensteine (60-70%), gefolgt vom Alkoholabusus (20-40%) und Pankreatitiden ungeklärter Ursache (=idiopathische akute Pankreatitis, bis zu 30%). Unter den seltenen Ursachen findet man Medikamente, Aspergillosen, Kollagenosen und Neoplasien.

Die akute Pankreatitis wird in drei Stadien unterteilt:

Stadium I:	Ödematöse Schwellung des Pankreas, keine Komplikationen, Häufigkeit 60-80%, Letalität unter 5%
Stadium II:	Partielle Nekrosen, ein bis zwei Komplikationen, Häufigkeit 20-30%, Letalität 10-50%
Stadium III:	Totale Nekrose, drei bis vier Komplikationen, Letalität über 80%

Neue pathologische Einsichten lassen folgende kausale Zusammenhänge vermuten (34):

Der Auslöser einer akuten Pankreatitis ist bis auf wenige Ausnahmen der Insult durch eine Noxe wie Alkohol, Hyperkalzämie, Ischämie, Hyperlipidämie oder ein Verschluss der ableitenden sekretorischen Gänge durch einen Stein meist biliärer Genese. Diese Noxe wirkt auf das Pankreas ein, wodurch es zu intrazellulären Mechanismen wie einer Trypsinogen-Aktivierung, der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und einer Erhöhung der Calciumionenkonzentration kommt. Dadurch bedingt ist ein Azinuszellschaden, der eine milde Pankreatitis auslöst. In 85% der Fälle erfolgt eine Restitutio ad integrum des Organs. Bei den 15% der Patienten, bei denen es zu keiner Abheilung kommt, bewirken folgende Zusammenhänge eine Verschlechterung des Krankheitsbildes: Die Freisetzung von lokalen Mediatoren wie Sauerstoff-Radikalen und vasoaktiven Mediatoren (NO, Endothelin, Cytokinen und Adhäsionsmolekülen) bewirkt Mikrozirkulationsstörungen mit konsekutiver Leukozytenadhäsionssteigerung und Perfusionsminderung. Daraus resultiert letztendlich das Endbild einer nekrotisierenden Pankreatitis.

Zu den Komplikationen zählen die Nekrotisierung, Abszessbildung und Sepsis, gefolgt vom Volumenmangelschock, intestinalen Blutungen und einem akuten Nieren- und Lungenversagen.

Zur Diagnose der akuten Pankreatitis werden zum Beispiel Serumlipase, Serumamylase, Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein herangezogen. Nachteil der klinischen Chemie ist aber die fehlende Spezifität der einzelnen Werte, so dass man hier wie bei den malignen Läsionen des Pankreas auf die bildgebende Diagnostik zurückgreift, um eine mögliche Nekrose nachweisen zu können.

In der CT imponiert die akute Pankreatitis durch eine Organvergrößerung und Dichteabnahme des Organs. Die Organkonturen nehmen an Schärfe ab und es kommt zu zum Teil starken Exsudationen. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe erscheinen einzelne nicht-perfundierte Nekroseareale (Stadium 2). Der Entzündungsprozess zeigt bei fortgeschrittenen Stadien auch eine extrapankreatische Ausbreitung (35).

Die **chronische Pankreatitis** ist meist Folge eines langjährigen Alkoholkonsums. Makroskopisch sind fokale Nekrosen mit segmentaler oder diffuser Fibrose zu erkennen. Zusätzlich kann es zu Steinbildung in Pankreasgängen, zu Gangerweiterungen, entzündlichen Infiltraten oder Pseudozysten kommen. Durch die chronische Pankreatitis erfolgt zuerst eine Zerstörung des exokrinen, später des endokrinen Pankreas. Sie rezidiert häufig und verläuft in Schüben. Die morphologischen Gewebsveränderungen sind hier häufig irreversibel.

Nach Marseille 1984 wird die chronische Pankreatitis in drei Stadien eingeteilt:

Stadium I: Mit fokaler Nekrose

Stadium II: Mit segmentaler oder diffuser Fibrose

Stadium III: Kalzifizierend

Epidemiologisch ist bei der chronischen Pankreatitis mit einer Inzidenz von 8 bis 10 pro 100.000 Einwohnern (männlich mehr als weiblich) jährlich mit 70-80% der chronische Alkoholabusus die häufigste Ursache. In 20% der Fälle tritt sie idiopathisch auf, sehr selten werden Medikamente als Auslöser beschrieben. Die Erkrankung beginnt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr häufig in Form typischer Oberbauchbeschwerden. Pathophysiologisch erfolgt der Verlust von Azinuszellen mit konsekutiver exo- und endokrinen Insuffizienz. Fettmaldigestion und Gewichtsverlust sind weitere Symptome.

Die Diagnose stützt sich auch hier auf die Laboruntersuchung der Pankreasenzyme Lipase, Elastase 1 und Amylase, wobei Elastase 1 als spezifisch für die chronische Pankreatitis gilt. Weiterhin ist es möglich, eine exokrine Pankreasinsuffizienz durch Tests wie den Fluorescein-Dilaurat-Test und die Bestimmung von Chymotrypsin und / oder Elastase im Stuhl nachzuweisen, die bei einer Insuffizienz erniedrigt sind.

Zu den Komplikationen der chronischen Pankreatitis zählt die exkretorische und inkretorische Insuffizienz, die zu Maldigestion und einem Krankheitsbild wie beim Diabetes mellitus führt. Es kann zu Bildung von Zysten und Pseudozysten kommen, wie auch zur Duodenalobstruktion und zur Stenose des Ductus choledochus. Bei Milzvenenobstruktion ist eine Thrombenbildung mit dem späteren Bild einer portalen Hypertension möglich. Bei Infektionen werden Abszedierungen beschrieben, die nachfolgend eine Sepsis verursachen. Letztlich kann es auch zu Gefäßarrosionen und retroperitonealen Fisteln kommen.

1.2.2 Bildgebung

Eingangs wird der Patient sonographiert. Der Nachweis einer Schwellung gelingt zu 60%, häufig wird durch parallel auftretenden Meteorismus die Pankreasdarstellung jedoch unmöglich.

Die sensitive CT sichert dann die Diagnose und weist therapiebedürftige Komplikationen nach (36). Ein weiterer Vorteil der CT ist der geringe Einfluss der Erfahrung des Untersuchenden auf das Ergebnis (4).

Die chronische Pankreatitis zeigt in der CT meist multiple Verkalkungen im gesamten Organ als Zeichen rezidivierender Entzündungsreaktionen. Häufig weisen Konturunregelmäßigkeiten und Atrophie auf das Krankheitsbild hin. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe zeigt sich ein dilatierter Ductus pancreaticus (8).

Die ERCP wird zum Ausschluss einer biliären Genese sowie zur Entlastung einer akuten Gallengangsstenose eingesetzt. Eine Prognosebeurteilung ist dabei jedoch nicht möglich.

1.2.3 Therapie

Zur Therapie der akuten Pankreatitis werden folgende Maßnahmen ergriffen:

Das Legen einer Magensonde zur Entlastung sowie totale Nahrungskarenz sind die ersten Schritte, um weitere Reizungen des Organs zu verhindern. Um ein Stressulkus zu verhindern, bedient man sich der Stressulkusprophylaxe durch H₂-Blocker. Zur Schmerztherapie werden Präparate wie Novocain, Lidocain oder Analoga in der Dosierung 2g/Tag eingesetzt, in schweren Fällen greift man auch auf Opiate zurück.

Zur hämodynamischen Stabilisierung und zur Verbesserung der gestörten Organmikrozirkulation erfolgt eine großzügige Volumensubstitution (34).

Bei biliärer Genese führt man eine ERCP mit dem Versuch einer Steinentfernung durch. Um bakteriellen Infektionen vorzubeugen, erfolgt eine prophylaktische Antibiotikagabe mit Cefuroxim, Imipenem oder Analoga. Es konnte bewiesen werden, dass durch die prophylaktische Antibiotikagabe die Mortalität der akuten Pankreatitis gesenkt werden kann (37). Bei infizierten Nekrosen bedarf es einer gezielten Antibiotikagabe, gegebenenfalls nach Resistogramm.

Während man früher auch eine fehlende Besserung innerhalb 48 Stunden als Operationsindikation ansah, besteht nach neueren Erkenntnissen nur bei einer

infizierten Pankreatitis eine absolute Operationsindikation (37). Die Operation sieht eine Entfernung infizierter oder nekrotisierender Pankreasareale unter einer kontinuierlichen Spülung und Bursalavage vor. Nach Besserung der Symptome wird häufig auch noch die Gallenblase entfernt, da das Steinleiden zu den häufigsten Ursachen der akuten Pankreatitis zählt.

In der Mehrzahl der Fälle sind nach einer überstandenen akuten Pankreatitis noch Monate oder Jahre später Residuen (z.B. Zysten) mit den bildgebenden Verfahren erkennbar.

Für die Therapie der chronischen Pankreatitis orientiert man sich zuerst kausal: Die sofortige Alkoholabstinenz führt in vielen Fällen zu einer raschen Besserung der Beschwerden. Symptomatisch werden die entzündlichen Schübe ähnlich wie bei der akuten Pankreatitis durch parenterale Ernährung und antibiotische Behandlung therapiert. Bei der Therapie der exkretorischen und inkretorischen Pankreasinsuffizienz erfolgt eine Pankreasenzymsubstitution (Lipase 1, Insulin).

1.3 Problemstellung

Das Pankreaskarzinom stellt die viert- bis fünfhäufigste Karzinomtodesursache in der westlichen Welt dar (15). Trotz der großen Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik (zum Beispiel Dünnschicht-Spiral-CT, Positronenemissionstomographie) bleiben die Früherkennung und das präoperative Staging eines der Hauptprobleme der Onkologie. Bei Diagnosestellung befindet sich das Pankreaskarzinom häufig schon in einem fortgeschrittenen Stadium und ein kurativer Therapieansatz ist nicht mehr möglich. Deshalb lässt sich die These aufstellen, dass neben der Suche nach innovativen Ansätzen zur Karzinomtherapie beim Pankreaskarzinom vor allem die Diagnostik verbessert werden muss, um sich die Möglichkeit eines kurativen Eingriffes zu sichern. Da CT und MRT ein hohes räumliches Auflösungsvermögen besitzen und die PET die metabolische Gewebeaktivität darstellt (38), wird ein Verfahren gesucht, dass beide Eigenschaften in sich vereint.

Das Problem bei der „mentalen“ Fusion der Datensätze im Kopf des Radiologen besteht in den verschiedenen Abbildungsgrößen der Datensätze, den verschiedenen Schichtungen und in Organbewegungen. Ebenfalls ist eine objektive Dokumentation nicht möglich. Diese Punkte greift die Bildfusion auf, fusioniert die anatomischen mit den metabolischen Bildern und erzeugt eine graphische Dokumentation des Ergebnisses.

Neben den diagnostischen Schwierigkeiten hat sich die moderne Medizin zunehmend mit dem ansteigenden Kostendruck zu beschäftigen. Mehr und mehr führt der Trend zu der „One-stop-shop-Diagnostik“ (15). Dies bedeutet, dass zur Diagnosefindung nur **eine** optimale Diagnostik mit der höchsten wahrscheinlichen Richtigkeit durchgeführt werden soll, um so Kosten für „unnötige“ weitere Diagnostik zu vermeiden. Auf der Suche nach einer diagnostischen Methode, die sowohl eine hohe statistische Richtigkeit besitzt, aber gleichzeitig weitere Untersuchungen unnötig macht, untersuchte diese Arbeit die Bildfusion.

Ziel ist es, das Verfahren an sich im Rahmen der Pankreasdiagnostik zu bewerten und die Tauglichkeit für den klinischen Alltag zu diskutieren.

2 Material und Methoden

Die Studie entstand aus einer Zusammenarbeit zwischen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (Direktor: Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann), der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Peter Neuhaus) sowie der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix) an der Humboldt-Universität zu Berlin.

2.1 Patientenkollektiv

In einer prospektiven Studie wurden zwischen Mai 1999 und Dezember 2000 70 Patienten mit einer fokalen Pankreasläsion unklarer Dignität oder einem hochgradigen Tumorverdacht zur CT und PET überwiesen. Einschlusskriterien waren von Seiten der Anamnese eine typische Symptomatik (unklarer Gewichtsverlust, retroperitoneale Schmerzsymptomatik, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, schmerzloser Ikterus, Leistungsknick), ausgeprägte Risikofaktoren sowie eine entsprechende Vorgeschichte. Laborchemische Kriterien waren deutlich erhöhte Tumormarker (CA 19-9), eine auffällige Stuhldiagnostik sowie ein neu aufgetretener Diabetes mellitus. In wenigen Fällen (n=4) war der Verdacht auf eine unklare Pankreasläsion durch vorangegangene auswärtige Bildgebung bedingt.

Das hier ausgewertete Patientenkollektiv umfasst diese 70 Patienten, die im Rahmen dieser Studie mit CT und PET untersucht wurden und bei denen eine Bildfusion erfolgen konnte. Bei allen Patienten wurde eine histologische Diagnose bezüglich der Dignität der Läsion angestrebt, die bei der Auswertung der verschiedenen Verfahren als Goldstandard benutzt wurde. Dies konnte in 89 % der Fälle erreicht werden.

Je nach Stadium der Erkrankung erfolgte eine Sicherung der Diagnose durch Resektion, Probelaaparotomie oder bildgesteuerte Punktion mit anschließender Gewinnung histologischen Materials oder durch den klinischen Verlauf über mindestens

ein Jahr. Wie immer ist das Punktionsergebnis bei Malignitätsnachweis beweisend. Wiederholte Punktionen ohne Malignitätsnachweis führten dazu, dass die Patienten im Verlauf eingestuft wurden.

In 38 von 70 Fällen wurde eine vollständige Resektion des Pankreas durchgeführt, so dass eine histologische Sicherung auch von Umgebungsinfiltration, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung möglich wurde (Staging). Dieses Kollektiv aus 38 Patienten wurde für die Auswertung bezüglich Umgebungsinfiltration, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen näher betrachtet und dort als das eigentliche Kollektiv zugrundegelegt.

Die Geschlechtsverteilung lag bei 1,12 zu 1 (37 männliche und 33 weibliche Patienten). Das mittlere Alter betrug 61 Jahre (Standardabweichung 12 Jahre) bei einem Medianwert von 62 Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 80 Jahre alt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte bei 18,6% unserer Patienten (n=13) ein Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

Bei 14 Patienten (20%) lag ein schmerzloser Ikterus vor, 27 (38,6%) gaben anamnestisch eine abdominelle Schmerzsymptomatik an, 18 (25,7%) erlitten innerhalb der letzten 6 Monate einen Gewichtsverlust über 5 kg, 7 (10%) von diesen hatten mehr als 10 kg Körpergewicht verloren. Bei 4 Patienten war keine klare Symptomatik nachweisbar.

2.2 Etablierte bildgebende Diagnostik

2.2.1 Computertomographie (CT)

Die Patienten wurden im nüchternen Zustand von den betreuenden Stationen zur Untersuchung überwiesen. Zur besseren Differenzierung zwischen Dünndarm, Magen und Pankreas wurden ihnen 1 l Flüssigkeit oral (negativ-Kontrast) und 4 ml Buscopan® i.v. verabreicht. Dadurch wurde sichergestellt, dass die zugeführte Flüssigkeit für die Dauer der Untersuchung im oberen Verdauungstrakt verbleibt und dass keine Spasmen innerhalb des Verdauungstraktes auftraten (Darmparalyse, (39)). Diese Technik der sogenannten Hydro-CT wird bei Untersuchungen des Pankreas bevorzugt, um eine mögliche Infiltration der Duodenalwand bei T3-Stadien und der Magenwand bei T4-Stadien sicherer zu erfassen (39). Bei Vorliegen eines Glaukoms, Überempfindlichkeit gegen Butylscopolaminiumbromid oder Harnverhalt wurde auf die Gabe von Buscopan® verzichtet.

Das Patientenkollektiv spaltet sich bezüglich der CT-Untersuchung in zwei Gruppen. Ursprünglich wurde für die CT auf ein Spiral-CT (Somatom Plus, Siemens AG, Erlangen) zurückgegriffen. Seit der Einführung eines neuen Multislice-CT (Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens AG, Erlangen) in die Klinik wurden nachfolgende Patienten mittels dieses Gerätes untersucht. Beiden Gruppen gemein ist die Untersuchung des Abdomens in nativer, arterieller und venöser Phase, wobei die Kontrastmitteluntersuchungen mit 100 ml Ultravist 370® (Schering AG, Berlin) erfolgten. Die Patienten wurden in Rückenlagerung mit den Armen hinter dem Kopf positioniert, um mögliche störende Artefakte durch die sonst im Strahlengang befindlichen Arme zu vermeiden.

Eine wichtige Größe zur Kennzeichnung von Spiralaufnahmen ist der Pitch. Während dieser bei der Einzeilen-Spiral-CT eindeutig als Tischvorschub pro Umdrehung bezogen auf die kollimierte Schichtdicke definiert ist (Beispiel: 5 mm Kollimation bei 10 mm Tischvorschub = Pitch von 2), sind bei der Mehrzeilen-CT verschiedene Definitionen im Gebrauch. Siemens und GE beziehen den Tischvorschub pro Umdrehung auf die

kollimierte Breite einer Einzelschicht (Beispiel 4x 2,5 mm Kollimation bei 10 mm Tischvorschub = Pitch von 4) (40-42). Da der bei dieser Definition stets „erhöhte“ Pitchwert für Missverständnisse sorgen kann, wird in dieser Arbeit die Pitchdefinition von Picker, wie sie auch von Baum et al. genutzt wird, vertreten (43). Diese bezieht den Tischvorschub pro Umdrehung auf die Gesamtbreite des verwendeten Detektors (beim obigen Beispiel Pitch von 1).

Spiral-CT:

Die Untersuchungsplanung erfolgte nach Erstellen eines nativen a.p.-Topogramms (120 kV, 130 mA). Das zu untersuchende Volumen für das Topogramm liegt zwischen den Mamillen und dem Beckenkamm. Anhand dieses Topogramms wurden die 3 verschiedenen Phasen der Untersuchung geplant. Die CT-Untersuchung nutzte eine Röhrenspannung von 240 mA und 120 kV .

Die native Untersuchung wurde in 8 mm Kollimation, 8 mm Tischvorschub (Pitch = 1) und 8 mm Rekonstruktionsintervall angefertigt. Für die arteriellen Aufnahmen betrug die Kollimation 5 mm bei 5 mm Tischvorschub (Pitch = 1) und einen Rekonstruktionsintervall von 5 mm. Das Gesamtvolumen des Kontrastmittels Ultravist 370[®] (100 ml) wurde mit 4 ml/s über den venösen Zugang infundiert. Der Scanvorgang wurde mit einer Verzögerung von 18 Sekunden nach Beginn der Kontrastmittelinjektion gestartet.

Für die venöse Kontrastierung (80 s Verzögerung) wurde eine Kollimation von 8 mm bei einem Tischvorschub von ebenfalls 8 mm (Pitch = 1) und einer Datenrekonstruktion von 8 mm benutzt. Die Bilder aller drei Phasen wurden auf üblichen Röntgen-Film dokumentiert und den Betrachtern zugänglich gemacht.

Einen Überblick über die verwendeten Parameter gibt Tabelle 2.1.

Multislice-CT:

Nach der Anfertigung eines nativen a.p.-Topogramms (100 mA, 120 kV) des Abdomens wurden die einzelnen Untersuchungsabschnitte geplant. Das Untersuchungsvolumen reicht von den Mamillen bis zur Spina iliaca superior anterior.

Die native Phase wurde in einer 4 x 5 mm Kollimation bei 20 mm Tischvorschub (Pitch = 1) angefertigt (120kV, 165 mA). Das Bildmaterial wurde in 8 mm Abständen rekonstruiert und dokumentiert.

Die arterielle Phase wurde mit einer Kollimation von 4 x 1 mm und einem Tischvorschub von 4 mm (Pitch = 1) ausgeführt. Die Aufnahmen wurde 18 s nach dem Start der intravenösen Kontrastierung mittels 100 ml Ultravist 370® bei einem Flow von 4 ml/s angefertigt. Die Bilder wurden in 5 mm Schichtabstand rekonstruiert und dokumentiert.

Das CT-Protokoll für die venöse Phase schrieb ebenfalls eine Kollimation von 4 x 1 mm bei einem Tischvorschub von 4 mm (Pitch =1) vor. Der Scanvorgang wurde 80 s nach der Kontrastmittelinjektion begonnen. Die Bildinformationen wurden in 8 mm Schichten rekonstruiert und dokumentiert.

Einen Überblick über die verwendeten Parameter gibt **Tabelle 2.1**.

Tabelle 2.1: CT-Parameter im Vergleich

		Kollimation (mm)	Tischvorschub (mm)	Pitch	Datenrekonstruktion (mm)
Spiral-CT	nativ	8	8	1	8
	arteriell	5	5	1	5
	venös	8	8	1	8
Multisclice-CT	nativ	4 X 5	20	1	8
	arteriell	4 X 1	4	1	5
	venös	4 X 1	4	1	8

Die digitalen Datensätze wurden für die Bildfusion von der Arbeitskonsole des CT-Scanners über das hauseigene Intranet auf einen Bildserver (Zentralrechner) überspielt. Dieses ermöglichte, von allen PC-Arbeitsplätzen mit einem Passwort diese Bilder auf ein lokales Speichermedium zu übertragen.

Die Bilder in nativer, arterieller und venöser Phase wurden im Sinne einer doppelblinden Auswertung zur Beurteilung zwei unabhängigen radiologisch erfahrenen Betrachtern vorgelegt und mittels eines Bewertungsbogens beurteilt. Bekannt war den Auswertern nur die Fragestellung nach Läsionen des Pankreas. Die Auswertung umfasste folgende Parameter: Hypo-/Hyperdensität in arterieller / venöser Phase, Erweiterung des Ductus pancreaticus, Kalkablagerungen, die Atrophie des Pankreasschwanzes und auffällige Lymphknoten (größer als 5 mm). Die CT-Bilder wurden auch nach DHC-Stents, Aszites, Cholestase, Umgebungs- und Gefäßinfiltration, Metastasen und weiteren Veränderungen untersucht und das weitere Prozedere vorgeschlagen. Für die Einschätzung der Resektabilität wurden folgende Parameter verwendet: Infiltration der V. mesenterica superior, des venösen Confluens aus V. mesenterica superior, V. lienalis und V. portae, die Infiltration der A. mesenterica superior, der A. lienalis, der A. hepatica oder des Truncus coeliacus sowie ferner die Infiltration von Magen oder des Lig. hepatoduodenale. Die Beurteilung einer Tumordinfiltration in das Duodenum ist für das präoperative Staging unwesentlich, da es bei einer Resektion nach Whipple standardmäßig reseziert wird. Die endgültigen Diagnosen wurden im Konsens gestellt.

2.2.2 Positronenemissionstomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein Verfahren, das in Abhängigkeit der verwendeten Radiopharmazeutika unterschiedliche Aspekte der Tumorbilogie nachweisen kann. Es handelt sich dabei um ein Schnittbildverfahren, dass die Verteilung der gewählten radioaktiven Nuklide im Körper abbildet.

Physikalische Grundlagen:

Positronen sind die Antiteilchen der Elektronen mit positiver Ladung. Sie entstehen beim Zerfall von instabilen Atomkernen zusammen mit einem Neutrino. Das Neutrino entweicht ohne Wechselwirkung mit dem umliegenden Gewebe, während das Positron durch das Gewebe abgebremst wird und zur Ruhe kommt. In diesem Moment fängt es sich ein Elektron aus seiner Umgebung und bildet ein Positronium, welches sofort im

Zuge der Annihilation zu zwei Gammaquanten zerfällt, die in gegengesetzter Richtung auseinander fliegen. Die Energie der Gammaquanten beträgt jeweils 511 keV, also die Hälfte der Energie des Positrons (44).

Die Gammaquanten werden von zwei gegenüberliegenden Detektoren registriert und erfasst. Treffen beide zum gleichen Zeitpunkt ein, liegt der Ort der Annihilation genau in der Mitte der Verbindungslinie. Das verwendete Koinzidenzfenster legt dabei fest, wie groß der Zeitunterschied zwischen der Ankunft der beiden Quanten sein darf, um noch als ein Ereignis registriert zu werden. Es beträgt üblicherweise 12 ns. Die Auflösung der Messung hängt nur von der Größe der individuellen Detektoren ab, die bei der Messung verwendet werden. Die Quantifizierung erfolgt durch die Umrechnung der Aktivität in SUV = Standard Uptake Value–Werte. Dazu wird die in einem Pixel gemessene Aktivität auf die injizierte Aktivität und das Patientengewicht normiert. Zur Messung wurde ein Scanner der Firma Siemens benutzt (Siemens ECAT EXACT 47, Siemens AG, Forchheim, Deutschland), dessen 24 Detektorringe die Bilder simultan in 47 Ebenen und mit einer Schichtdicke von 5,15 mm aufnehmen. Das axiale Sichtfeld beträgt bei diesem System 242,05 cm mit einer axialen Auflösung im Zentrum von 5,15 mm (full width at half maximum). Die Positronenemissionstomographie wird als 2D-Messung durchgeführt, um Störungen durch intensiv strahlende Regionen zu vermeiden. Die gesamte Messung wird in drei Teile zu je ca. 12 Minuten gegliedert. Dabei werden drei Bildblöcke erzeugt, die an der Steuerkonsole am Ende aller drei Messungen zu einem Datenvolumen zusammengeführt werden.

Die Parameter, welche die Messung quantitativ beeinflussen können (zufällige Koinzidenzen, Schwächung, Todzeiteffekte und Korrektur der Streustrahlung) wurden über Softwarelösungen eingegrenzt.

Vor der Positronenemissionstomographie-Untersuchung mussten die Patienten mindestens 10 Stunden fasten, damit eine gleichmäßige Aufnahme der radioaktiv markierten Glucose in alle Gewebe gewährleistet werden kann. Nach i.v.-Applikation von 5 MBq 2-[¹⁸F]-FDG pro kg Körpergewicht mit einer anschließenden Ruhezeit von 60-90 min erfolgte eine Ganzkörper-Positronenemissionstomographie-Emissionsmessung mit integrierter Transmissionsmessung und iterativer Bildrekonstruktion (Osem-Verfahren) (45-47). Die Aufnahmezeit pro Bettposition beträgt

12 min. Der Patient liegt für die Dauer der Untersuchung in Rückenlage im Positronenemissionstomographie-Scanner. Dabei liegen seine Arme neben dem Körper positioniert. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, sollen Bewegungen des Körpers für die Dauer der Untersuchung vermieden werden.

Die Darstellung von Pankreaskarzinomen gelingt in der Positronenemissionstomographie mit 18-Fluor-Desoxy-Glukose (2-[¹⁸F]-FDG), da in diesen Tumoren ein Glukosetransporter und glykolytische Schlüsselenzyme gegenüber gutartigen Läsionen wie chronischen Pankreatitiden deutlich überexprimiert sind. 2-[¹⁸F]-FDG hat eine Halbwertszeit von 110 min und zerfällt in ¹⁸ODG, welches in Zuge der normalen Verstoffwechselung abgebaut wird.

Die Auswertung der Untersuchung wurde anhand von visuellen fokalen Mehrspeicherungen vorgenommen. Dabei wird der Positronenemissionstomographie-Datensatz als Volumendarstellung abgebildet. Bei einer sichtbaren fokalen Mehrspeicherung wird der SUV-Wert ermittelt. Als Differenzierungskriterium zwischen entzündlichen Veränderungen und Neoplasien galt ein SUV von < 3,5 für Entzündung und > 3,5 für Neoplasie. Dieser Wert wurde zum einen anhand der Literatur und zum anderen an einer internen Pilotstudie ermittelt, in der die Patienten mit gesicherter Pankreasneoplasie und Patienten mit gesicherter Entzündung in der Positronenemissionstomographie gemessen und deren Werte gegenübergestellt wurden.

2.3 Bildfusion

Die Bildverarbeitung erfolgte mit einer nicht kommerziell verfügbaren Software auf der Plattform von AVS (Advanced Visualization Systems, Waltham, MA, USA). Die von Informatikern der Strahlenklinik und Poliklinik im Rahmen des Projektes entwickelte Software (IMAFUS) ermöglicht es, die einzelnen Arbeitsschritte, die im nachfolgenden noch detailliert beschrieben werden, auf der Basis einer graphischen Oberfläche durchzuführen. Diese benutzerfreundliche Anwendung ist bisher einzigartig in der

Radiologie und bietet dem Benutzer eine Vielfalt interaktiver Möglichkeiten, welche auch an der jeweiligen Stelle beschrieben werden.

Die Berechnungen wurden auf einer O2 Workstation (Silicon Graphics, Palo Alto, USA) durchgeführt. Die Datensätze von CT und Positronenemissionstomographie wurden dazu über das interne Netzwerk (ATM, Ethernet) auf die Workstation transferiert. Die Bildfusion umfasste verschiedene Arbeitsschritte, darunter auch vorbereitende Maßnahmen:

Initial wurden die CT und Positronenemissionstomographie- Datensätze zu Studien zusammengefasst. Diese Prozedur umfasst die Auswahl der geeigneten Serie (nur CT, meist in arterieller Phase), das Entfernen der Übersichtsbilder und der Kalibrierung der Bilder durch Definition von Schichtabstand und Pixelgröße sowie der Fenstereinstellung (Weichteilfenster mit -200 bis +300 HU).

Der zweite Arbeitsschritt beinhaltet die Integration der CT und Positronenemissionstomographie-Studien in das Bildfusionsprogramm „IMAFUS“. Beide Studien werden simultan eingeladen und vom Benutzer vorerst separat bearbeitet. Die Bildserien werden in den Speicher der Workstation geladen und stehen dort dem Bearbeiter unmittelbar als dreidimensionaler Datensatz zur Verfügung.

Die Bildfusion selbst gliedert sich in zwei verschiedene Arbeitsgänge zur Erzeugung einer neuen Bildmodalität, dem Fusionsdatensatz. Der erste Schritt ist die **Registrierung** der verschiedenen Datensätze. Hierzu wird die gegenseitige räumliche Lage zweier verschiedener Bildmodalitäten durch mathematische Verfahren einander angepasst und angeglichen. Der zweite Schritt beinhaltet die **Visualisierung**, bei der die zwei ursprünglichen Bildinformationen zu einem neuen Bild zusammengesetzt werden.

2.3.1 Registrierung

Zur automatischen Registrierung zweier Datensätze stehen viele verschiedene Verfahren zur Verfügung. Diese Verfahren lassen sich grob in zwei Gruppen untergliedern, in die geometriebasierten Verfahren und in die voxelbasierten Verfahren.

Geometriebasierte Verfahren. Bei den geometriebasierten Verfahren wird die Bildinformation in geeigneter Weise abstrahiert und somit reduziert. Dabei entstehen geometrische Objekte (Achsen, Punktmengen, Oberflächen), die das abgebildete Objekt (Patient) in typischer Weise repräsentieren. Diese geometrischen Objekte werden dann über mathematische Berechnungen wie die oberflächenbasierte Registrierung und Landmarkenregistrierung miteinander zur Deckung gebracht. Diese Art der Registrierung wurde in vielen älteren Studien benutzt. Allerdings wurden in jüngeren Arbeiten Nachteile bezüglich der Genauigkeit und Stabilität gegenüber den nachfolgend beschriebenen voxelbasierten Verfahren nachgewiesen (48-52).

Voxelbasierte Verfahren. Den Voxeln (\cong den kleinsten Bildvolumeneinheiten = 3D-Pixel) medizinischer Bilddaten sind entsprechend der Bildinformationen einzelne Grauwerte zugeordnet. Diese können zwischen verschiedenen Bildern verglichen und so für die Registrierung benutzt werden. Hierzu ist, anders als bei den geometriebasierten Verfahren, keine (manuelle) Vorarbeit wie das Segmentieren der Oberflächen anatomischer Objekte erforderlich.

Grundlage der voxelbasierten Registrierungsverfahren bildet ein geeignetes Ähnlichkeitsmaß (die sog. Metrik). Hierbei wird zwei Bilddatensätzen der Grad ihrer Ähnlichkeit in Form eines Zahlenwertes zugeordnet. Dieser Wert variiert mit dem Grad der räumlichen Beziehung der Daten zueinander und ermöglicht so die Unterscheidung zwischen „korrekter“ und „inkorrekt“ Lage.

Für die in der vorliegenden Untersuchung verwendete Bildfusion wird die sogenannte „Normalized Mutual Information“ benutzt (48, 52, 53). Die Grundlage dieser Metrik bildet der Begriff der Entropie aus der Informationstheorie. Hintergrund ist die Beobachtung,

dass bei registrierten Bilddaten durch den zweiten Datensatz weniger zusätzliche Information über die des ersten hinaus geliefert wird als bei unregistrierten Daten.

Um den Vorgang der automatischen Registrierung zu beschleunigen und das Risiko eines Fehlschlages zu verringern, erfolgte zuerst eine manuelle grobe Anpassung der beiden Datensätze. Hierzu wurden in erster Linie die Position in x, y und z-Richtung korrigiert (Genauigkeit ca. 5 mm). Dies erfolgte unter Verwendung von Schiebereglern im Dialogfenster „manuelle Transformation“ (Abb. 2.1). Das Ergebnis der manuellen Transformation wurde unmittelbar visualisiert. Die Registrierung konnte so vom Benutzer interaktiv gezielt variiert werden.

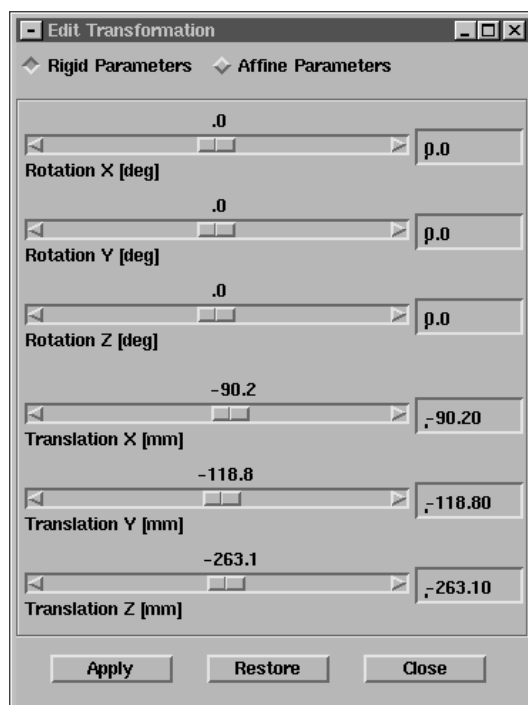


Abbildung 2.1: Manuelle Transformation: Rotation in der X, Y und Z-Achse sowie Translation in der X, Y und Z-Achse

Wurde eine grobe Übereinstimmung in den drei Achsen erzielt, erfolgte die automatische Registrierung.

Bei der automatischen Registrierung wird der Datensatz A gegenüber dem Datensatz B um eine wählbare Startdifferenz (üblicherweise 8 mm) in alle 12 möglichen Richtungen (Translation in der x-, y- und z-Richtung sowie Rotation um die x-, y- und z-Achse, Abb.

2.2) bewegt und dann die Metrik berechnet. Die Position mit der höchsten Metrik wird als neue Startposition definiert und der Prozess beginnt erneut. Ziel ist das Finden derjenigen Transformation, die einen möglichst hohen Wert in der Metrik erzielt. Wenn diese sich durch weiteres Verschieben oder Rotieren nicht erhöht, wird eine kleinere Positions-differenz gewählt (50% der vorherigen Differenz) und der Vorgang erneut gestartet. Wenn bei der kleinsten Schrittweite (üblicherweise 0,1 bis 0,01 mm bzw. Grad) keine weitere Erhöhung der Metrik erreicht wird, gilt dies als Endpunkt für die Registrierung.

Die resultierende Registrierung beider Datensätze wird am Ende des Arbeitsschrittes wiederum sofort visualisiert.

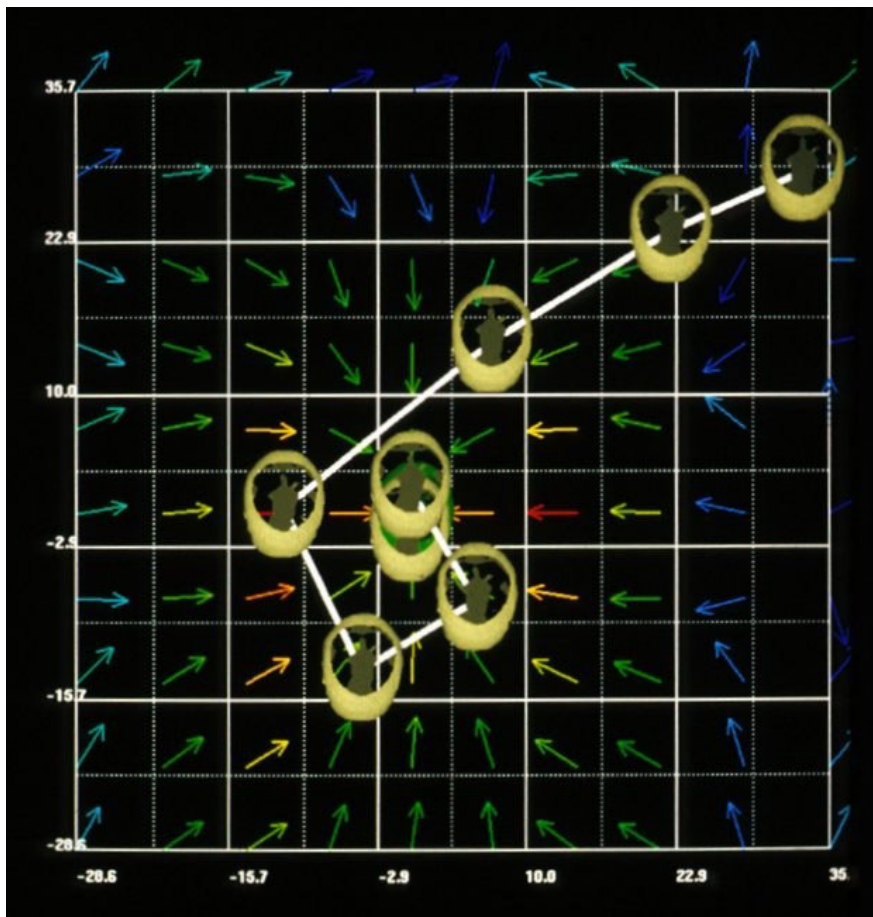


Abbildung 2.2: Prinzip der automatischen Registrierung

Die angewandte Registrierung im Programm IMAFUS verwendet in erster Linie starre Transformationen, bei denen dasselbe starre Objekt ohne Verformung oder Skalierung an das andere angepasst wird. Alternativ ist eine elastische Registrierung möglich, bei der lokale Deformationen errechnet werden. Diese gleichen Verformungen aus, die durch Atmung, Herzschlag oder Bewegung entstehen. Diese Form der Registrierung ist aufgrund der hohen Zahl an Freiheitsgraden sehr zeitintensiv, so dass eine Integration in den klinischen Alltag derzeit nicht praktikabel ist. Auch werden im Bereich des Abdomens nur wenige Verformungen erwartet, die sich auf die Bildfusion negativ auswirken würden. Bei Fortschreiten der Entwicklung in der Computertechnik ist jedoch der Einsatz elastischer Verfahren in der Klinik sehr wohl denkbar und kann gegenüber den bisherigen Verfahren weitere Verbesserungen ermöglichen.

2.3.2 Visualisierung

Um die Information der Positronenemissionstomographie von derjenigen der CT unterscheiden zu können, wird das Positronenemissionstomogramm mittels einer Regenbogentabelle farbkodiert (Abb. 2.3):

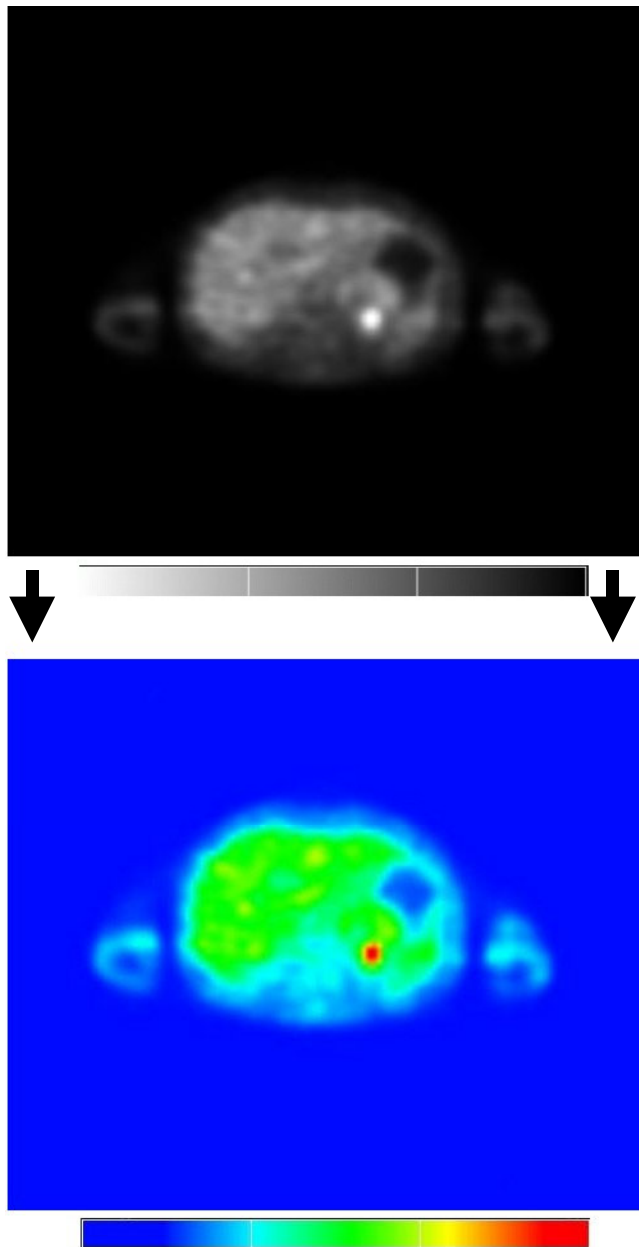


Abbildung 2.3: Farbtransformation eines PET von der Grauwertdarstellung in die Regenbogenfarbtabelle.

Als Basis für die neue Bildmodalität wird die CT genutzt, welche als Grauwertbild im üblichen Weichteilfenster abgebildet wird (-200 bis +300 HU). Dieser Darstellung wird das farbcodierte Positronenemissionstomogramm überlagert. Um die anatomische Information der CT hierbei nicht zu verdecken, wird dem Positronenemissionstomographie-Datensatz eine variable Transparenz zugewiesen (Alpha-Blending). Dabei wird jedem Pixel zusätzlich zum Farbwert eine Information für

seine Durchsichtigkeit zugefügt. Speziell werden Bereiche der Positronenemissionstomographie umso intensiver dargestellt, je höher die SUV-Werte in der jeweiligen Region sind. In Bereichen geringer Aktivität erscheint fast vollständig die anatomische Information der CT.

Dieses Verfahren ermöglicht die gemeinsame Darstellung von CT und Positronenemissionstomographie, bei der beide Bildinformationen gleichzeitig nutzbar sind. Um für den Betrachter uninteressante Daten zu entfernen, wird nach visueller Überprüfung der Region of Interest die Darstellung des farbcodierten Positronenemissionstomographie auf die Bereiche der höchsten Intensitäten reduziert. Ziel ist es, die hohe anatomische Auflösung des CT-Datensatzes dem ganzen Bild zugänglich zu machen und die Information des Positronenemissionstomographie in Form von Hot-Spots (rote Farbcodierung) auf die anatomische Darstellung zu projizieren. Im Endbild erscheint dann die metabolische Information durchscheinend rot auf dem Grauwertbild der CT (Abb. 2.4).

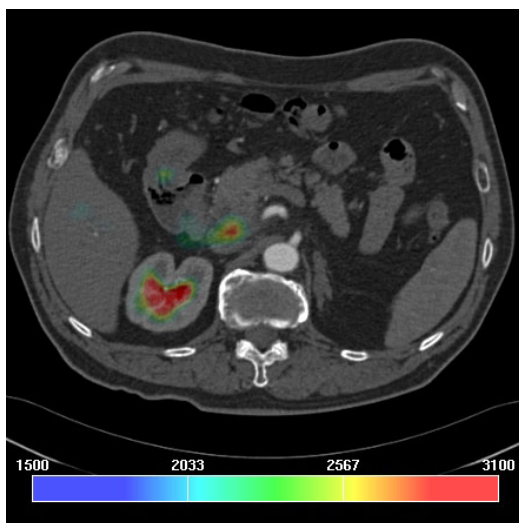


Abbildung 2.4: Fertiges Bildfusionsbild

2.3.3 Validierung

Unbedingte Voraussetzung, um die erzeugten Bilder in der klinischen Routine verwenden zu können, ist eine hohe Genauigkeit der Registrierung. Zur Qualitätskontrolle sollte im optimalen Fall die Qualität der Registrierung im Vergleich mit

der korrekten Transformation bestimmt werden. Für klinische Daten ist dies jedoch mit einem nicht vertretbaren Aufwand und mit Belastungen für den Patienten verbunden (stereotaktischer Rahmen, implantierbare Knochenmarker). Läge die korrekte Transformation vor, wäre die Registrierung zudem ohnehin nicht mehr notwendig.

Alternativ existieren verschiedene Verfahren zur Bewertung der Registrierungsgenauigkeit. Zwei Aspekte sind hierbei ausschlaggebend: Die Genauigkeit (Fähigkeit, die Registrierungstransformation exakt zu bestimmen) und die Stabilität (Unempfindlichkeit gegenüber Ausgangsbedingungen). Beides wurde für das von uns genutzte Registrierungsverfahren durch Teilnahme am Projekt „Evaluation of Retrospective Medical Image Registration“ der Vanderbilt-University (Nashville, TN, USA) bewertet.

Mit dem Ziel, einen Überblick über die erreichbare Genauigkeit automatischer Registrierungsverfahren zu gewinnen, stellt dieses Projekt den zur Zeit einzigen allgemein verfügbaren Standard für starre Registrierungen dar. Einzelheiten sind unter folgender URL verfügbar: <http://cswww.vuse.vanderbilt.edu/~jayw/results.html>

Das Prinzip der Studie soll im folgenden kurz erläutert werden:

Im Rahmen des Vanderbilt-Projektes wurden zunächst neun, später 19 Patienten mit kraniellen Raumforderungen (andere liegen nicht vor) Datensätze der Modalitäten MRT, CT und Positronenemissionstomographie aufgenommen. Ein stereotaktischer Rahmen sowie eine große Zahl implantierter Marker ermöglichten die exakte Bestimmung der korrekten Registrierungstransformation (mittlerer Fehler $<0,3$ mm).

Durch manuelles Editieren der Datensätze wurden der stereotaktische Rahmen sowie die übrigen künstlichen Landmarken aus den Bildern entfernt (Abb. 2.5):

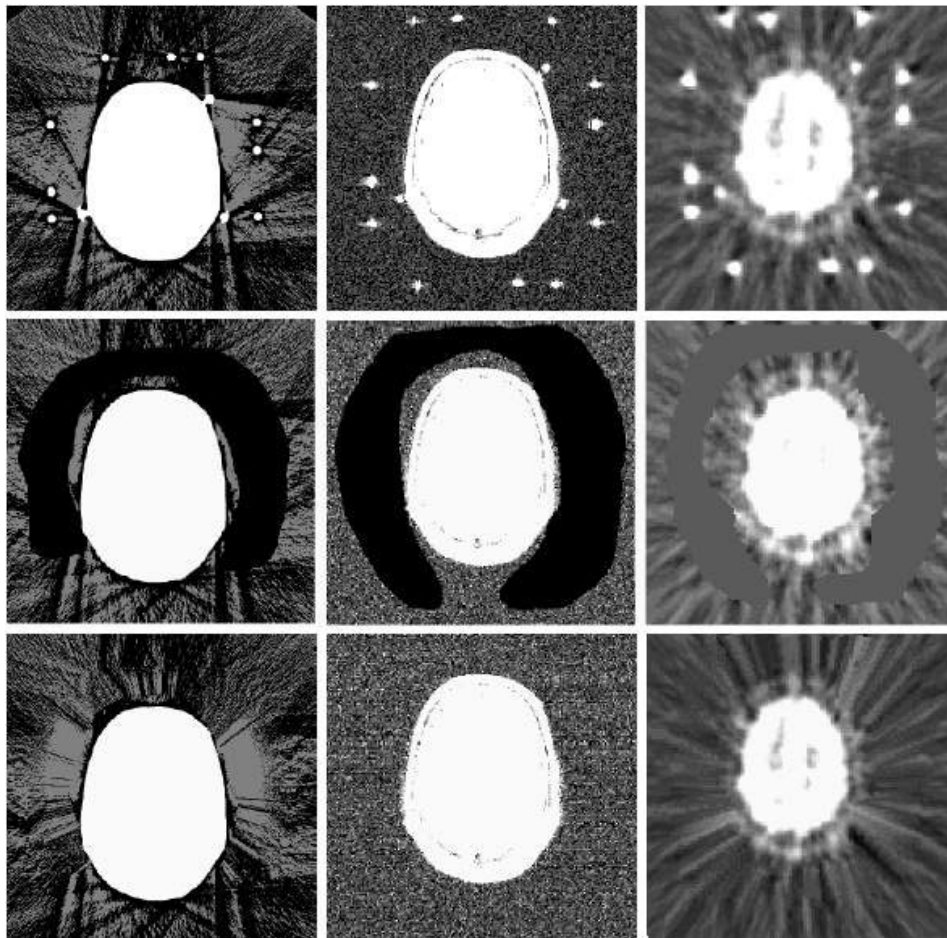


Abbildung 2.5: System der Vanderbilt-Datensätze

Die so entstandenen Datensätze ermöglichen eine echte retrospektive Überprüfung automatischer Registrierungsverfahren. Interessierten Arbeitsgruppen wurden die Datensätze für die Anwendung ihrer jeweiligen Registrierungsverfahren zur Verfügung gestellt. Die von den Projektteilnehmern an die Organisatoren zurückgemeldeten Transformationen wurden dann mit den mittels stereotaktischer Rahmen als Gold-Standard ermittelten Transformationen verglichen.

2.3.4 Statistische Methoden

Um die Wertigkeit der verschiedenen radiologischen Verfahren miteinander vergleichen zu können, bedient sich diese Arbeit der üblichen statistischen Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, positiv prädikativer Wert und negativ prädikativer Wert. Besondere

Aufmerksamkeit erhält die Sensitivität, da es bei Pankreasmalignomen sinnvoll erscheint, eher die erkrankten Patienten zu detektieren als die Gesunden. Dabei wird angenommen, dass es für das Wohl des Patienten besser ist, falsch-positiv eingestuft zu werden als falsch-negativ.

Der bei dem direkten Vergleich der verschiedenen Modalitäten verwendete Konkordanzindex Cohen's Kappa beschreibt das Maß an Übereinstimmung zweier Verfahren (A/B) bezüglich einer Alternative (+/-) an denselben Objekten (54). Formel und Ergebnisbeurteilung werden in dieser Arbeit vorausgesetzt.

Um die Frage nach Signifikanz zu klären benutzt diese Arbeit den McNemar-Test. Es handelt sich dabei um einen nichtparametrischen Test für zwei verbundene dichotome Variablen. Mit der Chi-Quadrat-Verteilung prüft der Test auf Änderungen bei den Antworten. Ein Signifikanzwert kleiner 0,05 wird üblicherweise als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

3.1.1 Das Patientenkollektiv

Bei 70 Patienten, die in das Kollektiv eingeschlossen wurden, konnte die histologische Diagnose in 35 Fällen durch eine resektive Chirurgie, in 16 Fällen mittels Probelaparotomie und Gewebeprobenentnahme, in 11 Fällen durch CT- oder sonographiegestützte Punktion und in 8 Fällen im Verlauf über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten gestellt werden (Abb. 3.1):

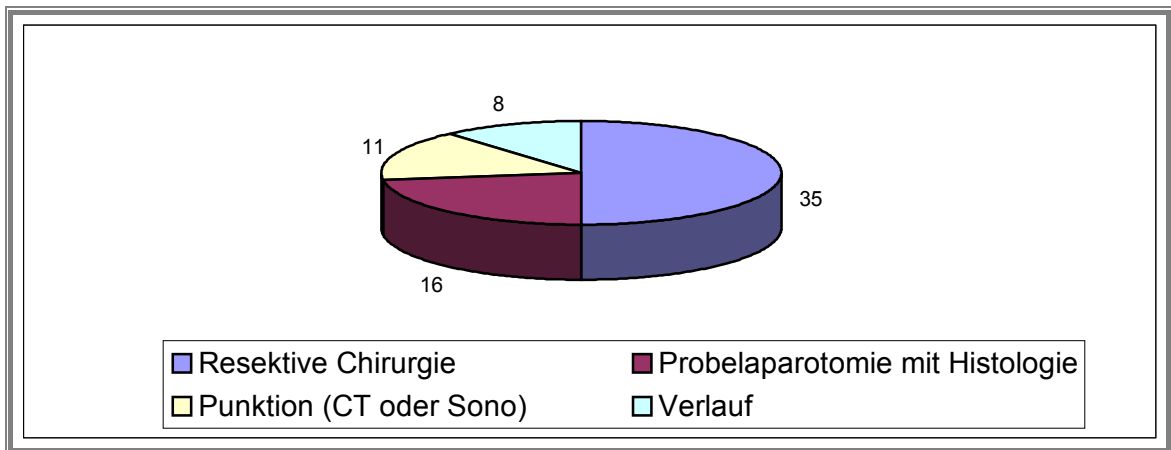


Abbildung 3.1: Art der Befundsicherung

Die verschiedenen Krankheiten verteilten sich nach folgendem Muster: Unter 70 Patienten musste in 45 Fällen (64%) die Diagnose „malignes Geschehen“ gestellt werden. Dabei entfielen auf das Adenokarzinom 40 Fälle (88,9%), auf das Papillenkarzinom 3 Fälle (6,7%) und auf das Gallengangskarzinom wie auf neuroendokrine Tumoren je 1 Fall (je 2,2%). Die restlichen 25 Patienten mit „benignen Geschehen“ (36%) verteilten sich wie folgt: Eine chronische Pankreatitis wurde in 17 Fällen (68%) diagnostiziert, ein Papillenadenom in 2 Fällen (8%) und andere gutartige Läsionen traten in 6 Fällen (24%) auf (Tab. 3.1).

Tabelle 3.1: Diagnosenverteilung des Patientenkollektives

Bösartige Läsionen	45	Gutartige Läsionen	25
Adenokarzinom	40	Chronische Pankreatitis	17
Papillenkarzinom	3	Papillenadenom	2
Gallengangskarzinom	1	andere Läsionen	6
Neuroendokriner Tumor	1		

Das mediane Alter der Patienten mit malignen Läsionen lag bei 65 Jahren mit einer Geschlechterverteilung von männlich zu weiblich von 1 zu 1,05. Aufgeschlüsselt für das Adenokarzinom betrug das Verhältnis männlich zu weiblich 1,22 zu 1. Das mediane Alter lag mit 65 Jahren 3 Jahre über dem des Gesamtkollektives.

Die Karzinompatienten waren mit durchschnittlichen 65 Jahren etwa 1 : 1,2 älter als das Gesamtkollektiv (62 Jahre).

Bei den gutartigen Läsionen lag das mediane Alter bei 54 Jahren und einer Geschlechterverteilung männlich zu weiblich wie 1 zu 1,08. Aufgeschlüsselt für die chronischen Pankreatitiden spaltete sich das Kollektiv in männlich zu weiblich wie 1,43 zu 1 mit einem medianen Alter von 50 Jahren. Damit lag in unserer Gruppe das Alter der Patienten, die an einer chronischen Pankreatitis litten, im Median 15 Jahre unter dem Alter der Patienten mit einem Adenokarzinom.

3.1.2 Die Bildfusion

Die Resultate der ursprünglichen Teilnehmer der sogenannten Vanderbilt-Studie wurden bereits publiziert (55), weitere Ergebnisse sind auf der Internetseite des Projektes unter <http://cswww.vuse.vanderbilt.edu/~jayw/results.html> verfügbar. Die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen geben die Tabellen 3.2 und 3.3 wieder:

Tabelle 3.2: Mediane Fehler für die CT/MRT-Registrierung

		Ergebnisse der eigenen Algorithmen				Ergebnisse anderer Gruppen	
MRT		#1	#2	#3	#4	beste	median
ohne Distorsionskorrektur	PD-gewichtet	2,09 mm	2,11 mm	2,04 mm	2,36 mm	1,5 mm	3,6 mm
	T1-gewichtet	1,49 mm	1,44 mm	1,51 mm	1,72 mm	1,2 mm	3,3 mm
	T2-gewichtet	2,01 mm	2,03 mm	2,02 mm	1,99 mm	1,5 mm	4,4 mm
Mit Distorsionskorrektur	PD-gewichtet	0,88 mm	0,87 mm	0,95 mm	1,01 mm	0,7 mm	3,0 mm
	T1-gewichtet	0,66 mm	0,64 mm	0,86 mm	0,67 mm	0,7 mm	3,4 mm
	T2-gewichtet	0,78 mm	0,83 mm	0,91 mm	1,09 mm	0,8 mm	3,9 mm

Tabelle 3.3: Maximale Fehler für die CT/MRT-Registrierung

		Ergebnisse der eigenen Algorithmen				Ergebnisse anderer Gruppen	
MRT		#1	#2	#3	#4	beste	median
ohne Distorsionskorrektur	PD-gewichtet	3,75 mm	3,72 mm	4,21 mm	116,19 mm	4,1 mm	12,2 mm
	T1-gewichtet	2,68 mm	3,07 mm	2,85 mm	2,64 mm	2,8 mm	11,9 mm
	T2-gewichtet	4,47 mm	4,48 mm	4,48 mm	114,29 mm	3,4 mm	11,7 mm
mit Distorsionskorrektur	PD-gewichtet	1,84 mm	1,84 mm	2,36 mm	2,28 mm	2,3 mm	10,7 mm
	T1-gewichtet	1,97 mm	1,93 mm	3,27 mm	2,12 mm	2,1 mm	11,9 mm
	T2-gewichtet	3,89 mm	2,05 mm	2,13 mm	3,97 mm	3,0 mm	12,2 mm

Als wesentliche Schlussfolgerung aus dem Vanderbilt-Projekt ergab sich eine Überlegenheit der voxelbasierten gegenüber den oberflächenbasierten Registrierungsverfahren. Ebenfalls hat sich gezeigt, dass die auf Mutual-Information basierenden Verfahren den übrigen deutlich überlegen waren. Wichtig war diese Studie speziell in Hinblick auf den gelungenen Beweis der hohen Genauigkeit des gewählten und realisierten Registrierungsverfahrens.

3.2 Pankreaskarzinomdetektion

3.2.1 Computertomographie

Hinsichtlich der Beurteilung von Raumforderungen im Pankreas erreichte die CT eine Sensitivität von 75,5% bei einer Spezifität von 64%. Der positiv prädikative Wert war mit 79,1% dem negativ prädikativen Wert mit 59,3% deutlich überlegen. Bei der Gegenüberstellung mit der Histologie zeigte sich, dass 34 von 70 Diagnosen richtig positiv (48,6%) und 16 von 70 richtig negativ gestellt wurden (22,9%). Daraus resultiert eine Akkuratheit von 71,4%. Bei den falschen Diagnosen sind 9 von 70 Diagnosen falsch-negativ (12,6%) und 11 von 70 Diagnosen falsch positiv gestellt worden (15,7%, Tab. 3.4):

Tabelle 3.4: Vierfeldertafel der CT

	CT			
Befund (Histologie)	positiv	negativ		
vorhanden	34	11	45	=Kranke
nicht vorhanden	9	16	25	=Gesunde
Summe:	43	27	70	
	=Testpositive	=Testnegative	=n	

3.2.2 Positronenemissionstomographie

Die PET erreichte in der Auswertung hinsichtlich fokaler Pankreasraumforderungen innerhalb dieser Studie eine Sensitivität von 84,4% bei einer Spezifität von 60%. Der positiv prädikative Wert erreichte 79,1%, der negativ prädikative Wert 68,2%.

Die Aufschlüsselung in der Kreuztabelle zeigt, dass 38 von 70 Diagnosen korrekt positiv (54,3%) und 15 von 70 richtig negativ gestellt wurden (21,4%). Die Akkuratheit lag bei 75,7%. Die falschen Diagnosen verteilten sich auf 10 falsch positive (14,3 %) und 7 falsch negative (10%, Tab. 3.5):

Tabelle 3.5: Vierfeldertafel der PET

	PET			
Befund (Histologie)	positiv	negativ		
vorhanden	38	7	45	=Kranke
nicht vorhanden	10	15	25	=Gesunde
Summe:	48	22	70	
	=Testpositive	=Testnegative	=N	

In 38 Fällen konnte nur der z.T. hochgradige Verdacht auf eine maligne Pankreasneoplasie geäußert werden.

3.2.3 Bildfusion

Die Bildfusion erreichte in der Studie eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 64%. Der positiv prädikative Wert lag bei 81,6% und der negativ prädikative Wert bei 76,2%.

Die Datenanalyse in der Kreuztabelle zeigt, dass von 56 richtigen Diagnosen (80,0%) 40 richtig-positiv (57,1%) und 16 richtig-negativ waren (22,9%). Daraus resultierte eine Akkuratheit von 80%. Die falschen Diagnosen unterteilten sich in neun falsch-positive (12,6%) und 5 falsch-negative Diagnosen (7,1%, siehe auch Tab. 3.6):

Tabelle 3.6: Vierfeldertafel der Bildfusion

	Bildfusion		
Befund (Histologie)	positiv	negativ	
vorhanden	40	5	45 Kranke
nicht vorhanden	9	16	25 Gesunde
Summe:	49	21	70
	=Testpositive	=Testnegative	=N

Im Vergleich der Läsionsdetektion von der CT und der Bildfusion ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle 3.7: Vergleich der Bildfusion mit der CT

		CT vs. Histologie				Total
		falsch positiv	richtig positiv	falsch negativ	richtig negativ	
Bildfusion vs. Histologie	falsch positiv	4			5	9
	richtig positiv	1	32	7		40
	falsch negativ		2	3		5
	richtig negativ	4		1	11	16
Total		9	34	11	16	70

Daraus geht hervor, dass die Diagnosen beider Verfahren mehrheitlich identisch sind (diagonale Achse).

Der Kappa-Wert für den Vergleich zwischen der CT und der Bildfusion beträgt 0,567. Dieses entspricht einer deutlichen Übereinstimmung. Zieht man zur Klärung der Frage, ob die Werte außerhalb der Diagonalen signifikant unterschiedlich sind, den McNema-Test hinzu, beweist ein Wert von 0,359 ganz sicher keine signifikante Differenz (dazu wäre ein Zahlenwert $<0,05$ nötig).

Bemerkenswert ist die Abweichung der Ergebnisse, bei denen die Bildfusion richtig-positiv und die CT falsch negativ bewertet wurde. Einen solchen Fall zeigt beispielhaft Abbildung 3.2:

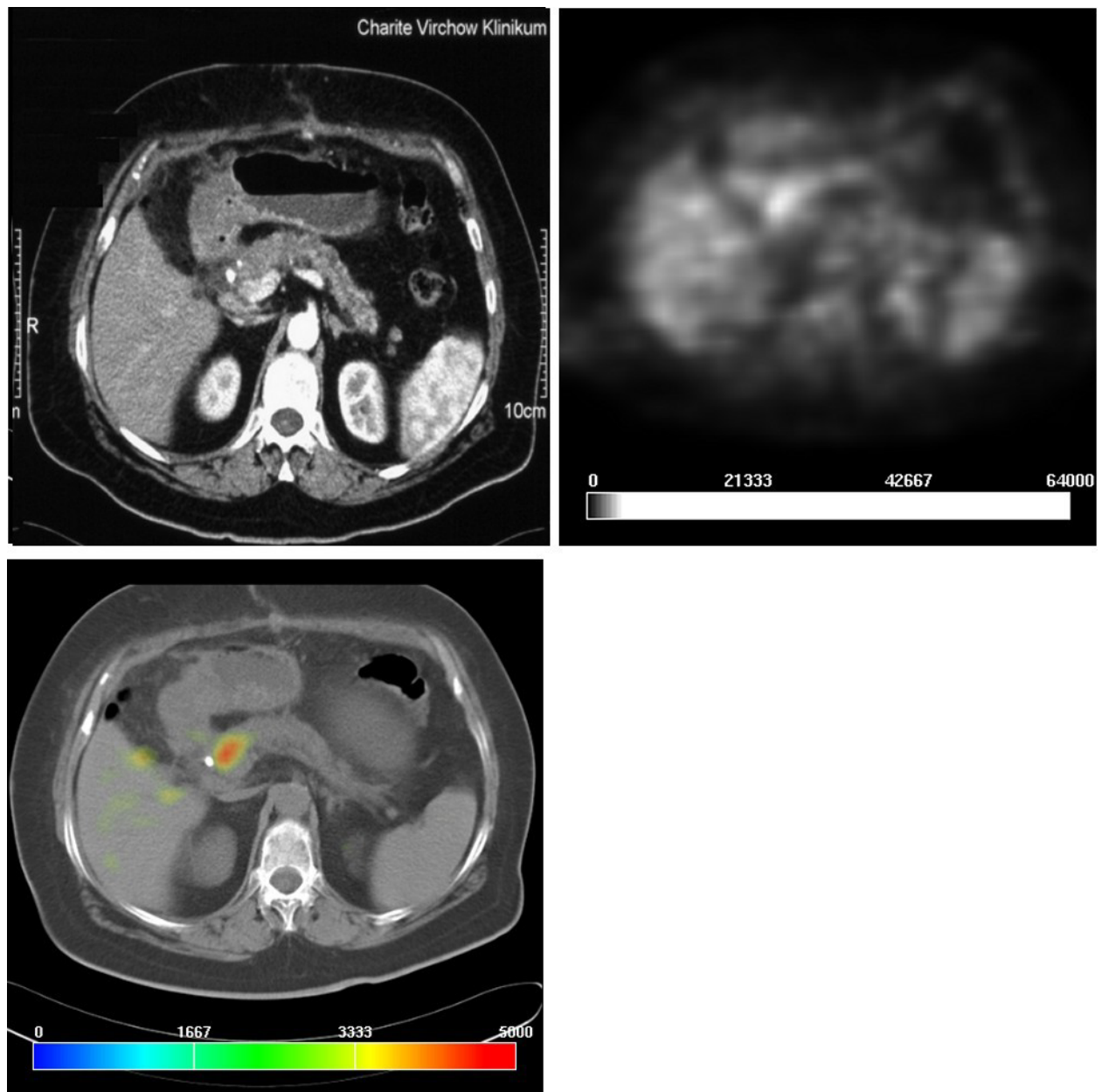


Abbildung 3.2: *Links oben:* Die CT in arterieller Phase gibt keinen Anhalt für eine Läsion des Pankreas. *Rechts oben:* Die PET zeigt einen kleinen Fokus im Pankreaskopf, die exakte anatomische Zuordnung ist nicht möglich. *Links unten:* Die Bildfusion von CT und PET zeigt einen deutlichen Fokus im Pankreaskopf, der Tumor konnte histologisch gesichert werden.

Vergleicht man die Läsionsdetektionsergebnisse der PET mit denen der Bildfusion ergibt sich folgende Gegenüberstellung (Tab. 3.8):

Tabelle 3.8: Läsion: Vergleich der Bildfusion mit der Histologie

		PET vs. Histologie				Total
		falsch positiv	richtig positiv	falsch negativ	richtig negativ	
Bildfusion vs. Histologie	falsch positiv	8			1	9
	richtig positiv		37	3		40
	falsch negativ		1	4		5
	richtig negativ	2			14	16
Total		10	38	7	15	70

Wie auch im Vergleich zwischen der CT und der Bildfusion liegen die meisten Werte in der Diagonalen, der Kappa-Wert von 0,837 wird als vollständige Übereinstimmung interpretiert. Auch die Berechnung, ob die Werte außerhalb der Diagonalen signifikant different sind, ergibt mit dem McNema-Testwert von 1 keine Bedeutsamkeit. Auffällig sind die 3 Fälle, in denen die Bildfusion einen negativen Positronenemissionstomographie-Befund korrigiert. Ein solches Beispiel zeigt Abb. 3.3:

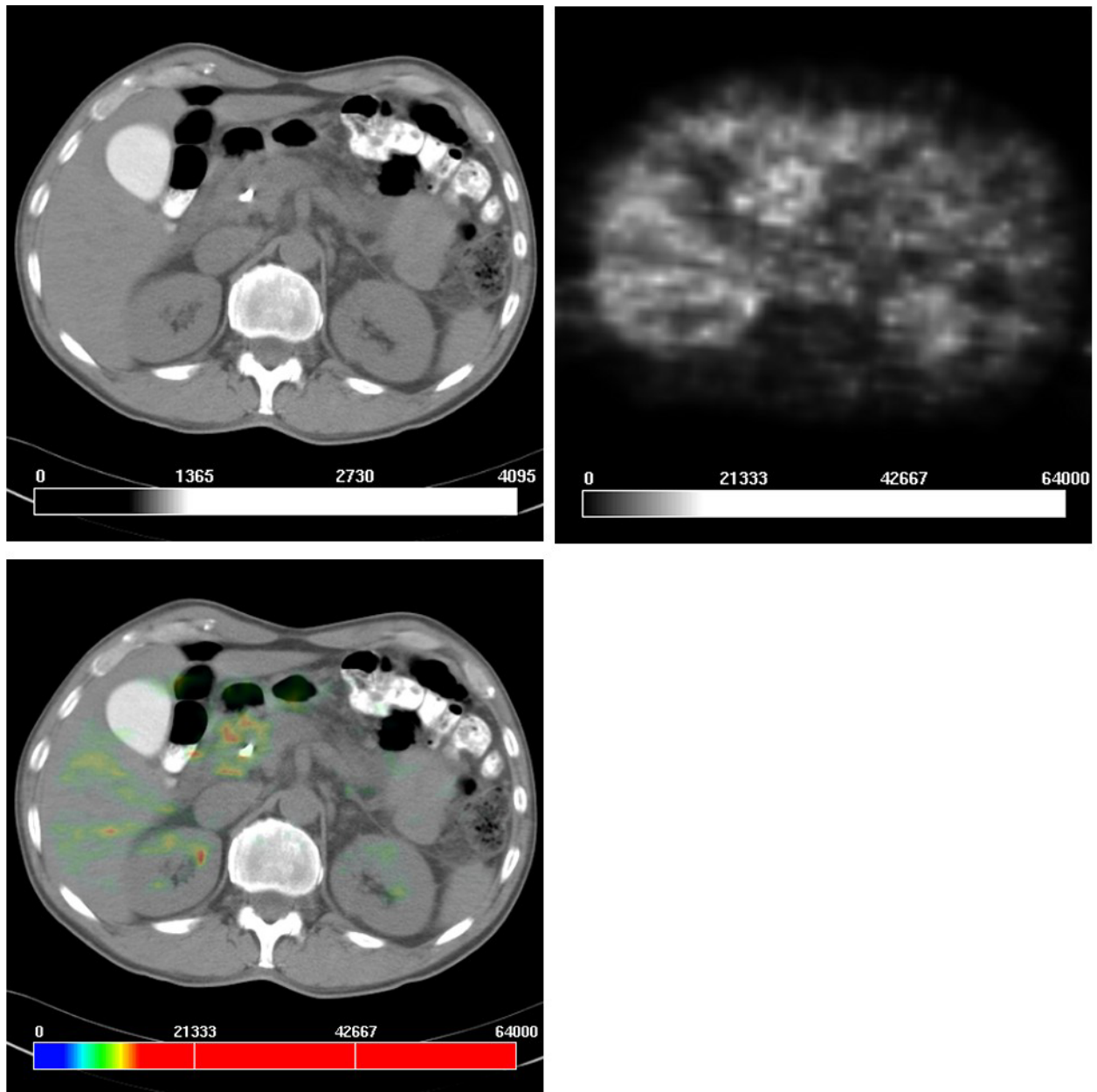


Abbildung 3.3: *Links oben:* Die CT zeigt in nativer Phase eine unscharfe Pankreaskopfvergrößerung. *Rechts oben:* Die PET ist von beiden Auswertern als unauffällig eingestuft worden. *Links unten:* Die Bildfusion projiziert einzelne Aktivitätsanreicherungen auf das den Stent umgebende Gewebe.

Einen Überblick über die Gesamtergebnisse der Läsionsdetektion gibt Tabelle 3.9:

Tabelle 3.9: Läsionsdetektionsergebnisse (n=70)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiv prädikativer Wert (%)	negativ prädikativer Wert (%)
CT	75,5	64,0	79,1	59,3
PET	84,4	60,0	79,1	68,2
Bildfusion	88,9	64,0	81,6	76,2

3.3 Umgebungsinfiltration

3.3.1 Computertomographie

Die CT erreichte bei der Auswertung hinsichtlich der Umgebungsinfiltration eine Sensitivität von 48,4% bei einer rechnerischen Spezifität von 100% (da es keinen falsch negativen Befund gab). Der positiv prädikative Wert wurde mit 100%, der negativ prädikative Wert mit 11,1% errechnet. Einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse gibt die Tabelle 3.10:

Tabelle 3.10: Vierfeldertafel der CT

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	15	16	31
nicht vorhanden	0	2	2
Summe:	15	18	33
	=Testpositive	=Testnegative	=N

3.3.2 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie erreichte bei der Auswertung hinsichtlich der Umgebungsinfiltration eine Sensitivität von 3,2% bei einer errechneten Spezifität von 100%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 100%, der negativ prädikative Wert mit 6,3% errechnet. Einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse gibt die Tabelle 3.11:

Tabelle 3.11: Vierfeldertafel der Positronenemissionstomographie

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	1	30	31
nicht vorhanden	0	2	2
Summe:	1	32	33
	=Testpositive	=Testnegative	=N

3.3.3 Bildfusion

Die Bildfusion erreichte bei der Auswertung hinsichtlich der Umgebungsinfiltration eine Sensitivität von 67,7% bei einer Spezifität von 50%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 95,6%, der negativ prädikative Wert mit 9,1% errechnet. Einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse gibt die Tabelle 3.12:

Tabelle 3.12: Vierfeldertafel der Bildfusion

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	21	10	31
nicht vorhanden	1	1	2
Summe:	22	11	33
	=Testpositive	=Testnegative	=N

Ein Beispiel einer Bildfusion, die eine weder in der CT noch in der Positronenemissionstomographie beschriebene aber histologisch gesicherte Umgebungsinfiltration mit Einbruch in die V. lienalis dokumentiert, zeigt Abbildung 3.4:

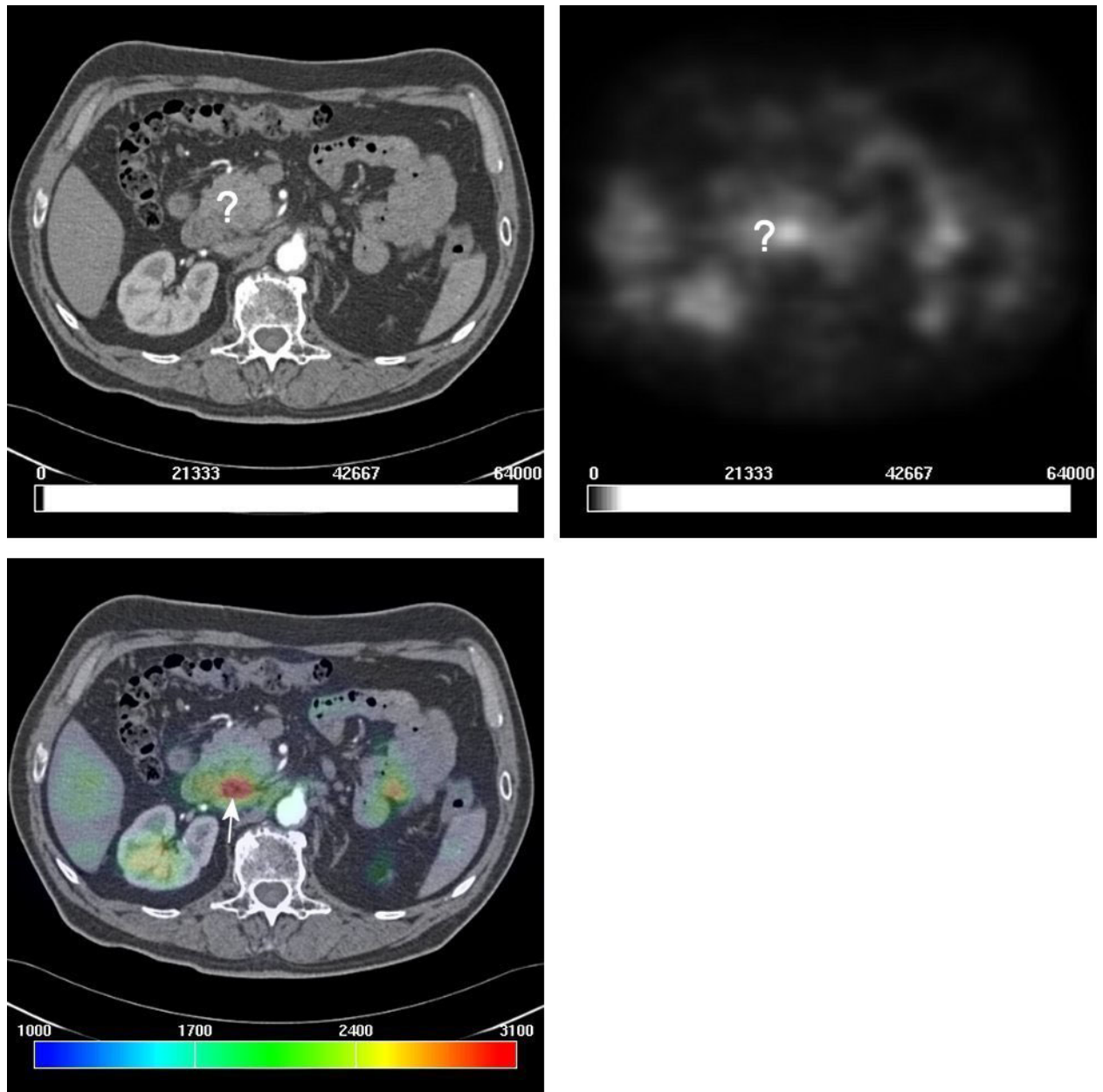


Abbildung 3.4: *Links oben:* Die CT zeigt eine hypovaskuläre Läsion des Pankreaskopfes. *Rechts oben:* Die PET zeigt ein hyperaktives Areal im Pankreaskopf auf. *Links unten:* Die Bildfusion demonstriert das Aktivitätsareal, welches dem Tumor und der Umgebungsinfiltration entspricht. Es reicht über den Pankreaskopf hinaus und umfasst umgebendes Gewebe und Gefäßstrukturen (Pfeil).

Einen vergleichenden Überblick über die Ergebnisse der Auswertung verschafft Tabelle 3.13:

Tabelle 3.13: Umgebungsinfiltrationsergebnisse (n=33)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiv prädikativer Wert (%)	negativ prädikativer Wert (%)
CT	48,4	(100,0)	(100,0)	11,1
PET	3,2	(100,0)	(100,0)	6,0
Bildfusion	67,7	50,0	95,5	9,1

3.4 Lymphknoteninfiltration

3.4.1 Computertomographie

In dem untersuchten Patientenkollektiv erreichte die CT für die Lymphknoteninfiltration eine Sensitivität von 27,2% und eine Spezifität von 75%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 66,7%, der negativ prädikative Wert mit 36% bestimmt. Tabelle 3.14 zeigt die Ergebnisse im einzelnen:

Tabelle 3.14: Vierfeldertafel der CT

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	6	16	22
nicht vorhanden	3	9	12
Summe:	9	25	34
	=Testpositive	=Testnegative	=N

3.4.2 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie erreichte für die Dignitätsbestimmung von Lymphknoten eine Sensitivität von 23,8% bei einer Spezifität von 69,2% mit einem positiv prädikativen Wert von 55,6% und einem negativ prädikativen Wert von 36% (s.a.Tabelle 3.15):

Tabelle 3.15: Vierfeldertafel der Positronenemissionstomographie

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	5	16	21
nicht vorhanden	4	9	13
Summe:	9	25	34
	=Testpositive	=Testnegative	=N

3.4.3 Bildfusion

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv erreichte die Bildfusion für die Lymphknoteninfiltration eine Sensitivität von 31,2% und eine Spezifität von 75%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 70%, der negativ prädikative Wert mit 37,5% bestimmt. Tabelle 3.16 zeigt die Ergebnisse im einzelnen:

Tabelle 3.16: Vierfeldertafel der Bildfusion

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	7	15	22
nicht vorhanden	3	9	12
Summe:	10	24	34
	=Testpositive	=Testnegative	=N

Tabelle 3.17 gibt die Ergebnisse der einzelnen Verfahren hinsichtlich der Lymphknotenbeurteilung vergleichend wieder:

Tabelle 3.17: Lymphknotenbeurteilung (n=34)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiv prädikativer Wert (%)	negativ prädikativer Wert (%)
CT	22,7	75,0	66,6	36,0
PET	23,8	69,2	55,6	36,0
Bildfusion	31,8	75,0	70,0	37,5

Einen Fall, bei dem die Bildfusion den Lymphknotenbefall deutlich nachweisen konnte, zeigt die Abbildung 3.5:

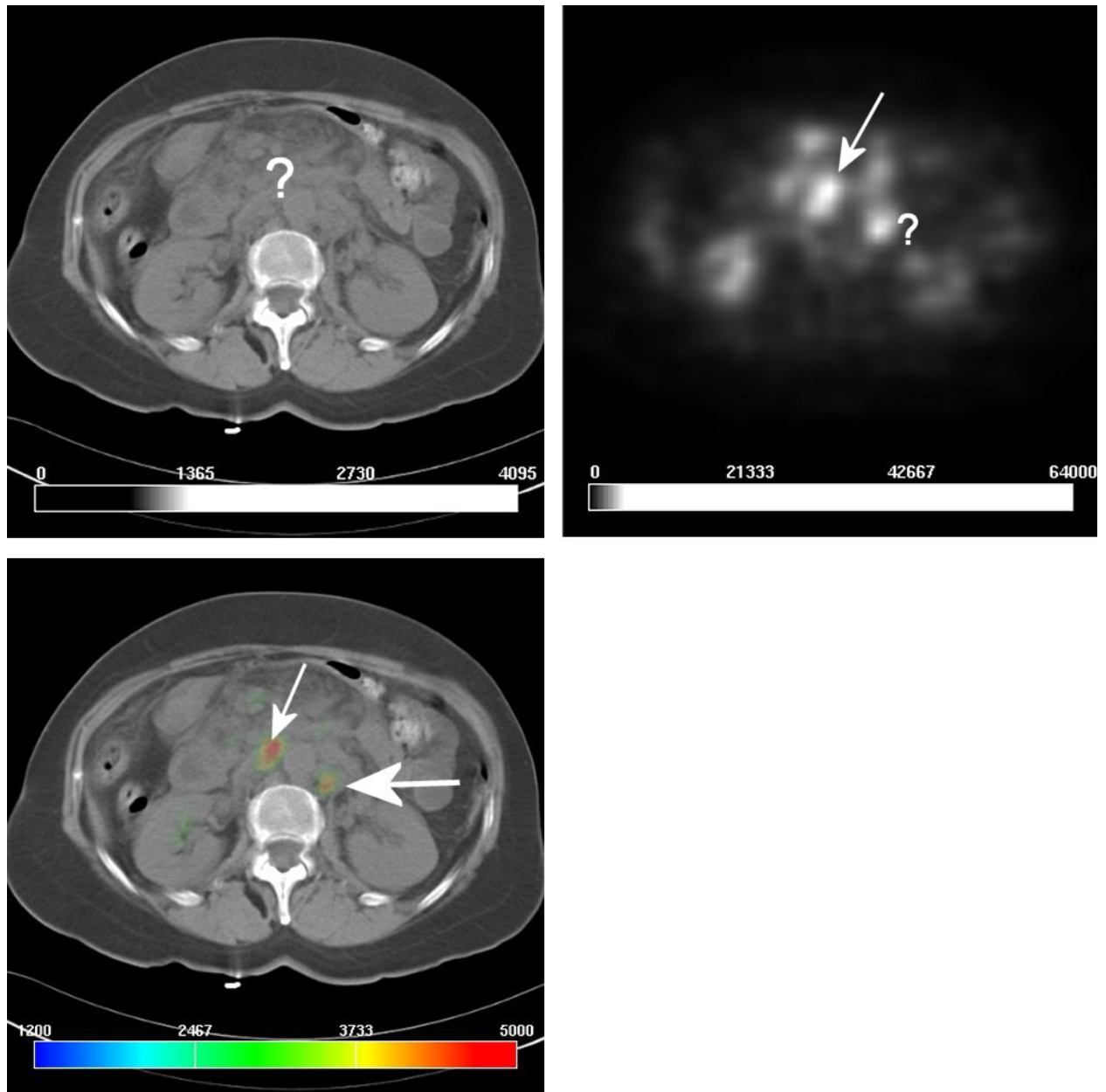


Abbildung 3.5: *Links oben:* Die CT zeigt eine solitäre Raumforderung mit Umgebungsinfiltration im Pankreaskopf. *Rechts oben:* Es wurde ein hochgradiger Verdacht auf eine Neoplasie sowie paraaortalen Lymphomen geäußert. *Links unten:* Projektion des Signals der PET auf Lymphknoten links paraaortal. Ebenfalls konnte eine Umgebungsinfiltration belegt werden.

3.5 Fernmetastasen

3.5.1 Computertomographie

Die CT erreichte bei der Auswertung hinsichtlich einer Fernmetastasierung eine Sensitivität von 24% bei einer Spezifität von 84,6%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 75,0%, der negativ prädikative Wert mit 36,7% errechnet. Einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse gibt die Tabelle 3.18:

Tabelle 3.18: Vierfeldertafel der CT

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	6	19	25
nicht vorhanden	2	11	13
Summe:	8	30	38
	=Testpositive	=Testnegative	=N

3.5.2 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie erreichte bei der Auswertung hinsichtlich einer Fernmetastasierung eine Sensitivität von 24,0% bei einer Spezifität von 84,6%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 75,0%, der negativ prädikative Wert mit 36,7% errechnet. Einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse gibt die Tabelle 3.19:

Tabelle 3.19: Vierfeldertafel der Positronenemissionstomographie

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	6	19	25
nicht vorhanden	2	11	14
Summe:	9	30	38
	=Testpositive	=Testnegative	=N

3.5.3 Bildfusion

Die Bildfusion erreichte bei der Auswertung hinsichtlich einer Fernmetastasierung eine Sensitivität von 36% bei einer Spezifität von 84,6%. Der positiv prädikative Wert wurde mit 81,8%, der negativ prädikative Wert mit 40,7% errechnet. Einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse gibt die Tabelle 3.20:

Tabelle 3.20: Vierfeldertafel der Bildfusion

	Test		
Befund	positiv	negativ	
vorhanden	9	16	25
nicht vorhanden	2	11	13
Summe:	11	27	38
	=Testpositive	=Testnegative	=N

Tabelle 3.21 fasst die einzelnen Ergebnisse der verschiedenen Bildmodalitäten zusammen:

Tabelle 3.21: Vergleich der verschiedenen Bildmodalitäten

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiv prädikativer Wert (%)	negativ prädikativer Wert (%)
CT	24,0	84,6	75,0	36,7
PET	24,0	84,6	75,0	36,7
Bildfusion	36,0	84,6	81,8	40,7

3.6 Biopsieplanung

Innerhalb des Patientenkollektives (n=70) konnte die Bildfusion in 8 Fällen (11,4%) für eine bioptische Gewebssicherung den Informationsgehalt der einzelnen Bildmodalitäten erweitern. Dies wird beispielhaft anhand der Abbildung 3.6 erläutert:

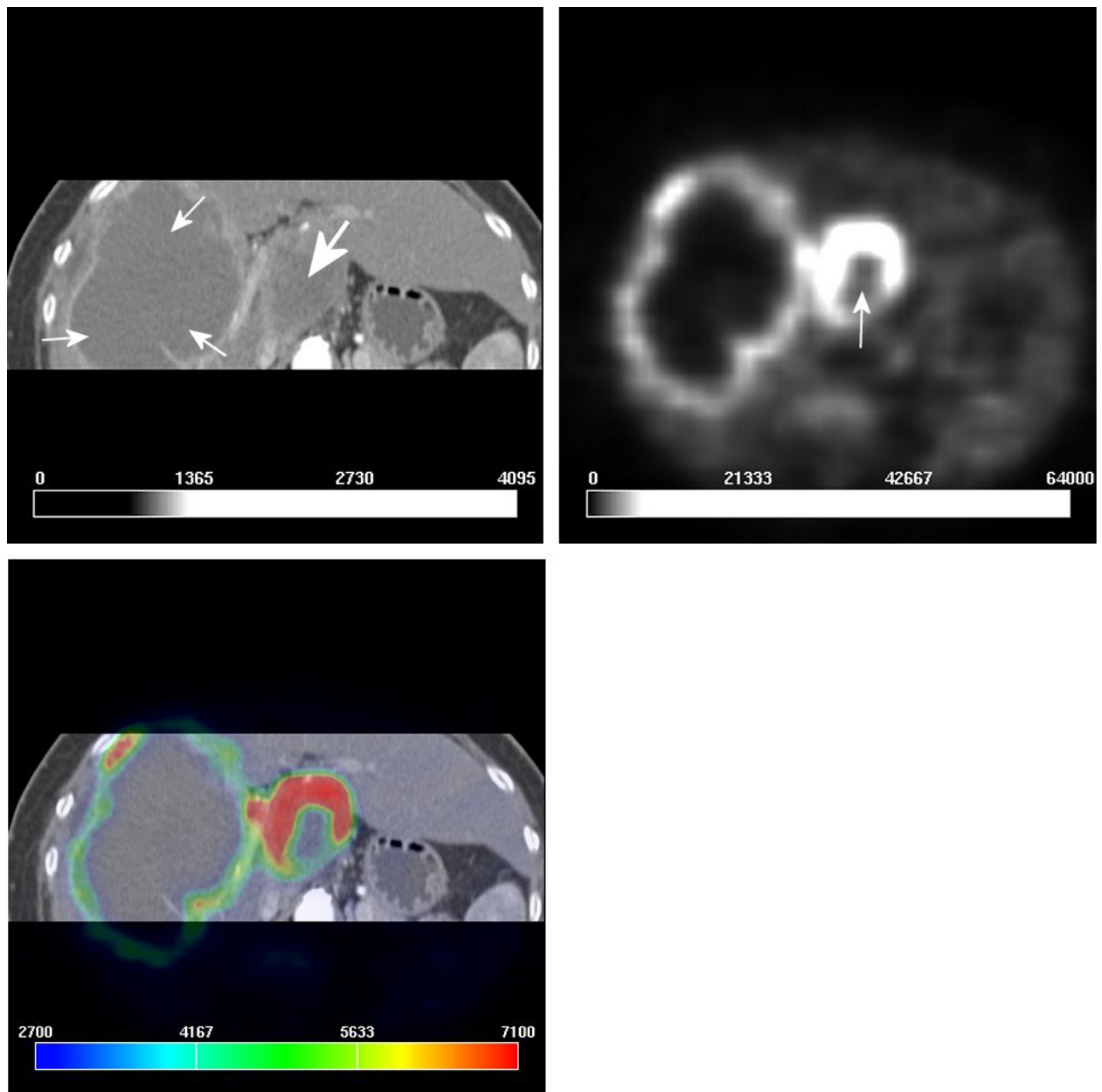


Abbildung 3.6: *Links oben:* In der kontrastmittelgestützten CT (koronare Reformatierung) kann eine große nekrotische Metastase indentifiziert werden (Pfeile). Der Pankreaskopf erscheint im Gesamten hypovaskulär oder nekrotisch (dicker Pfeil). *Rechts oben:* Die PET zeigt aktives Gewebe an den Grenzen der Lebermetastase (weißer Pfeil). Der Pankreaskopf scheint bis auf eine kleine Nekrose stoffwechselaktiv zu sein (Pfeile). *Links unten:* Die Bildfusion belegt den ventralen Anteil des Pankreaskopfes als am meist geeignetstes Areal für eine Punktion. Zur Punktion der Lebermetastase eignet sich einzig ein hinter der Rippe gelegenes Areal.

3.7 Fallbeschreibungen

3.7.1 Zusätzlich entdecktes Bronchial-Karzinom

Ein Patient wies bei der Betrachtung der für die Bildfusion angefertigten Positronenemissionstomographie einen unerwarteten Befund in der Lunge auf. Die nähere Auswertung konnte dann ein bisher stumm verlaufenes Bronchialkarzinom nachweisen, das im Rahmen des stationären Aufenthaltes chirurgisch entfernt wurde. Durch die frühe Detektion konnte ein Fortschreiten und eine Metastasierung verhindert werden (Abb. 3.7).

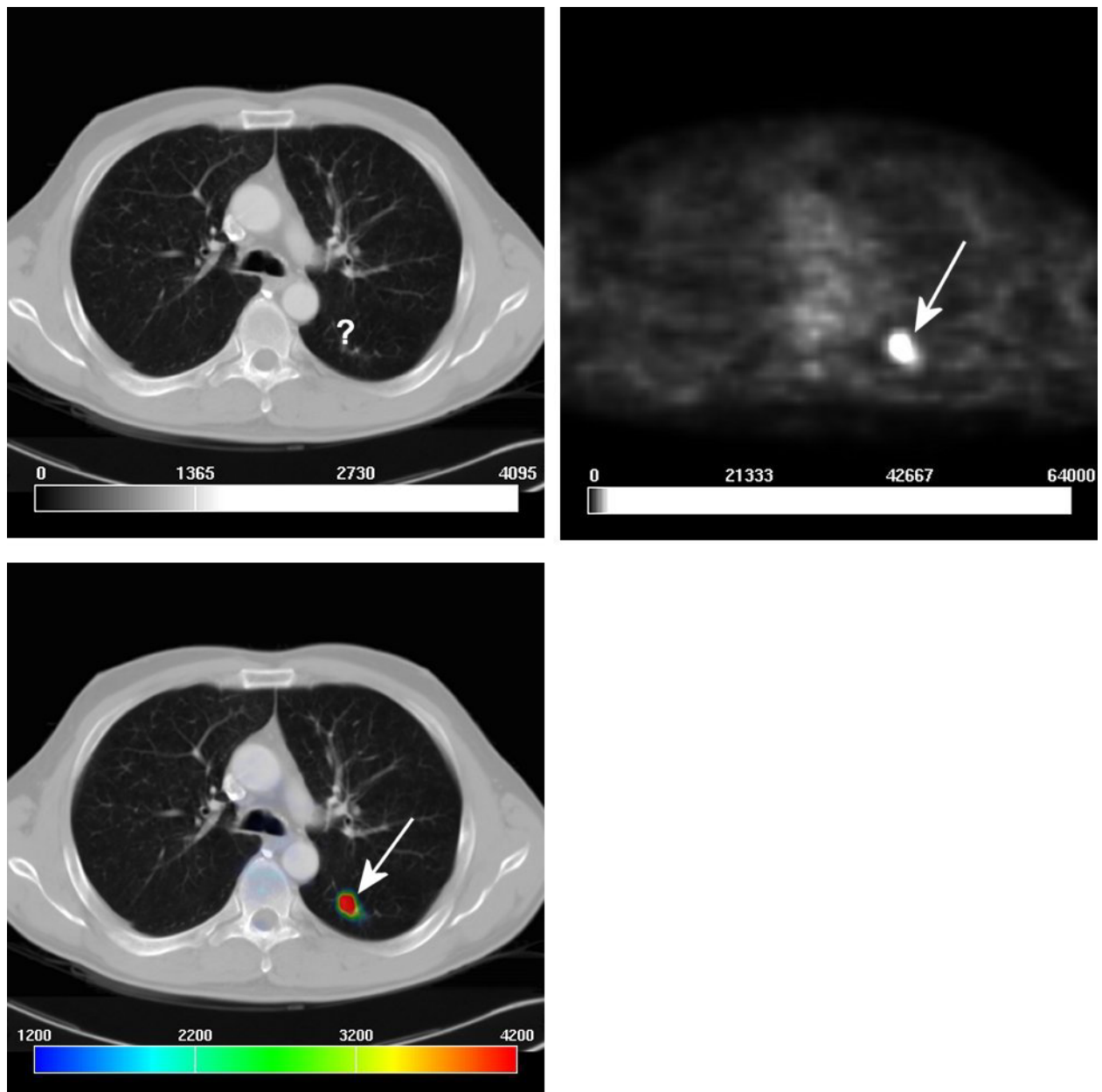


Abbildung 3.7: *Links oben:* CT des Thorax, kaum sichtbare Verschattung im linken Unterlappen. *Rechts oben:* Deutliches Signal (Pfeil) in der linken dorsalen Lunge. *Links unten:* Projektion des Signals in das Segment 6 (Pfeil). Histologisch konnte ein Bronchialkarzinom gesichert werden.

3.7.2 Gallensignal

Durch die Bildfusion konnte bei einem Patient ein abklärungswürdiger Zufallsbefund aufgedeckt werden. Neben der Abklärung der Pankreasraumforderung konnte die

Bildfusion ein Signal in der Gallenblase nachweisen, die sowohl in der CT als auch in der Positronenemissionstomographie als unauffällig beschrieben wurde (Abb. 3.8).

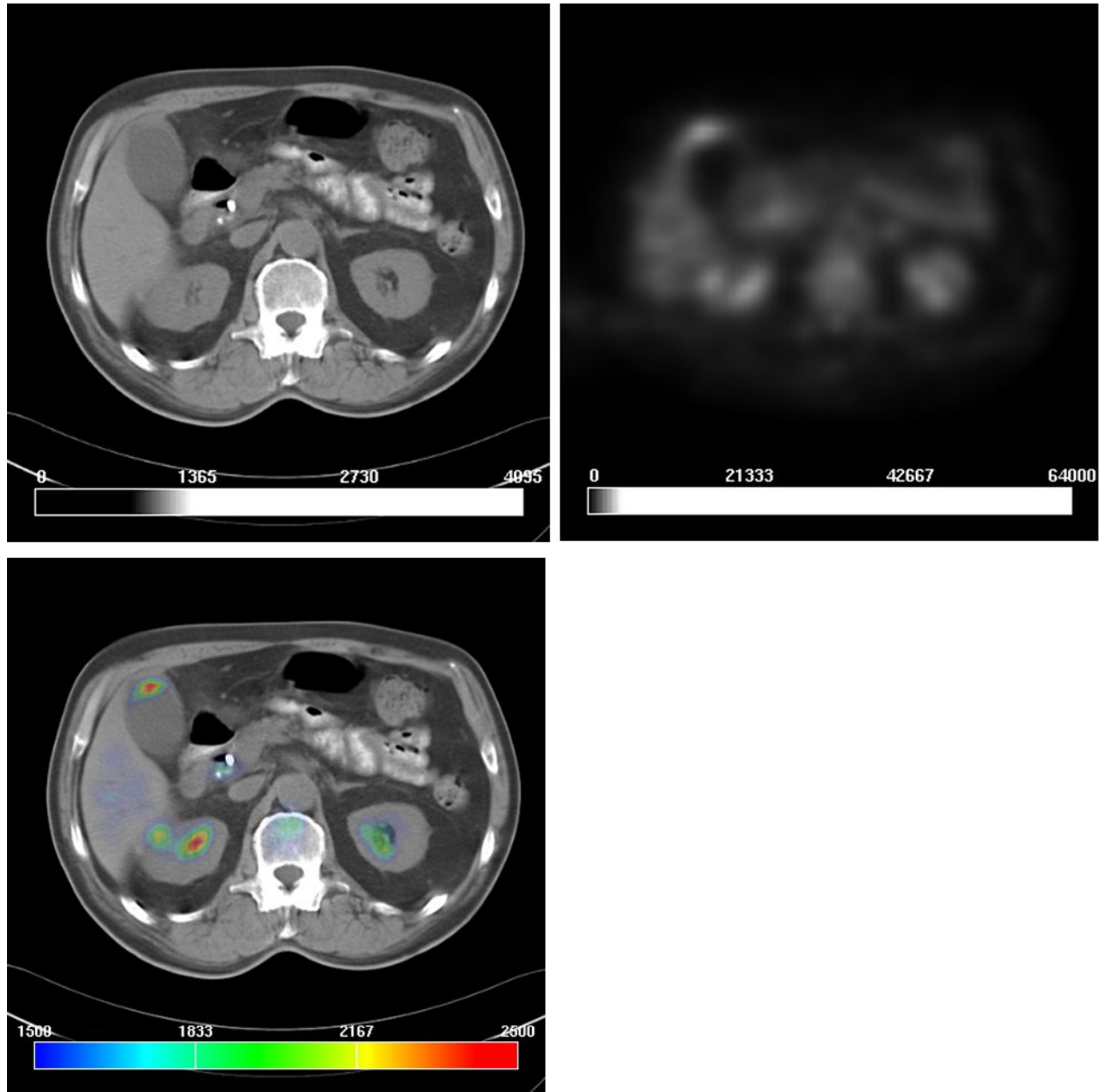


Abbildung 3.8: *Links oben:* Die CT zeigt eine unauffällige Gallenblase. *Rechts oben:* Die PET zeigt eine Signalanhebung im Bereich der Gallenblase oder der Leber. *Rechts unten:* Die Bildfusion projiziert das Signal auf die ventrale Gallenblasenwand

4 Diskussion

Neue Erkenntnisse in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms konnten zu einer Verbesserung der Überlebenschancen der betroffenen Patienten führen. Trotzdem bleibt das Pankreaskarzinom eine Diagnose mit schlechter Prognose. Die chirurgische Resektion stellt nach derzeitigem Stand der Wissenschaft die Therapie der Wahl dar, da sie den einzig kurativen Ansatz dieses Krankheitsbildes bietet. Obgleich die Kriterien der Tumorsektabilität bei verschiedenen Autoren variieren (14), herrscht Einigkeit über den Einfluss einer Gefäßinfiltration auf den Operationserfolg. Ebenfalls wird eine Lymphknoteninfiltration des Ligamentum hepatoduodenale als zusätzliches Kriterium der Inoperabilität akzeptiert. Diese Kriterien wurden für alle Untersuchungsverfahren angewandt. Das Vorliegen von Fernmetastasen gilt ebenfalls als Kontraindikation für einen kurativen Resektionsversuch. Die vorliegende Arbeit untersucht einzelne radiologische Screeningverfahren hinsichtlich ihrer Möglichkeiten des Stagings.

Es liegen umfangreiche Publikationen für die CT und die PET über das Staging von Pankreaskarzinomen vor. Bei der Läsionsdetektion konnten die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bestätigt werden. Hinsichtlich der Detektion von Umgebungs- und Lymphknoteninfiltration sowie der Fernmetastasierung gibt es wenige Angaben in der Literatur.

4.1 Computertomographie

4.1.1 Methodendiskussion

Durch die Entwicklung von Mehrzeilen-Spiral-CT konnte eine Verbesserung auf dem Gebiet der Pankreaskarzinomdetektion erzielt werden. Die Möglichkeit, größere Volumina in kürzerer Zeit oder das gleiche Volumen in dünnerer Schichtung zu untersuchen, hat die diagnostische Genauigkeit erhöht (41).

Vergleichbare Studien zur Hydro-CT (orale Kontrastierung mit 800-1000 ml Flüssigkeit) haben gezeigt, dass die intestinale Kontrastierung mit Flüssigkeit eine Abgrenzung des

Pankreas zur Magenhinterwand erlaubt und eine Duodenumnegativkontrastierung bewirkt. Da sie mit keinen wesentlichen Nebenwirkungen verbunden ist, hat sie sich ebenfalls als Standard durchgesetzt (15, 20, 39).

Die Rückenlagerung der Patienten wird von den meisten Arbeitsgruppen bevorzugt (6, 41, 56), einzig Richter et al. (20) positionieren den Patienten in 30° RAO-Lage zur besseren Distention der pars descendens duodeni. Die Vorteile einer mehrphasigen CT zeigten Graf et al. 1997 auf (57). Einen Überblick über die CT-Parameter dieser und anderer Arbeitsgruppen gibt Tabelle 4.1:

Tabelle 4.1: Vergleich der CT-Parameter

Autor	Gerät	Kontrastmittel	Schichtdicke	Pitch	techn. Angaben :
Zeman et al. (14)	GE HiSpeed	150 ml Omnipaque 300	5 mm	1	120 kV, 280-350 mA
Richter et al. (56)	Siemens Somatom Plus S	130 ml Ultravist 370	6 mm	0,5	120 kV, 165 mA
Nishiharu et al. (21)	GE HiSpeed Advantage	2 ml/kg Lopamiron 300	3 mm	1,5	120 kV, 220-240 mA
eigene Studie	Siemens Somatom Plus	100 ml Ultravist 370	8 mm	1	120 kV, 240 mA

Die Anfertigung der Bilder in arterieller Phase wird von allen Arbeitsgruppen zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms akzeptiert, da durch den hohen fibrotischen Anteil die Minderperfusion des Karzinomareals zu dem Zeitpunkt am besten zu sehen ist.

4.1.2 Ergebnisdiskussion

Hinsichtlich der Tumordetektion erreichte unsere Studie in ihrem Kollektiv von 70 Patienten eine Sensitivität von 75,5 % bei einer Spezifität von 64%. Richter et al. erreichten in einer vergleichbaren Studie mit 211 Patienten eine Sensitivität von 92,5% bei einer Spezifität von 96% (56). Die vorliegende Studie wies eine geringere Prävalenz im Vergleich zu vorliegender Arbeit auf (38,8% zu 64,3%), auch war die Altersstruktur der Richter-Studie mit einem Verhältnis männlich zu weiblich wie 3 zu 1 zugunsten des männlichen Geschlechtes verschoben. Wie schon einleitend erwähnt, verteilt sich das Pankreaskarzinom innerhalb eines Kollektives zugunsten des männlichen Geschlechtes, so dass die Geschlechtszusammensetzung die Prävalenz mitbeeinflusst. Die vorliegende Studie zeigte eine Geschlechterverteilung von nahezu 1 zu 1, entspricht also eher der realen Situation der Epidemiologie.

Zeman et al. erreichten bei 26 Patienten eine Sensitivität von 89-95% bei einer Spezifität zwischen 71 und 100% (14). Schon hier wurde auf die enorme Abhängigkeit der Ergebnisse von der Erfahrung radiologischer Betrachter hingewiesen. Auch bekannt ist die Tatsache, dass Läsionen kleiner als 2 cm in der CT nur unzureichend erfasst werden können (5, 36, 39, 58, 59).

Tabelle 4.2 gibt einen Überblick der erzielten Ergebnisse ausgewählter Arbeiten:

Tabelle 4.2: Karzinomdetektionsergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen

Autor	Patientenzahl	Prävalenz (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Zeman et al. (14)	26	100	89-95	71-100
Richter et al. (56)	211	38,3	92,5	96,0
Nishiharu et al. (21)	57	54,4	96,0	81,0
vorliegende Arbeit	70	64,3	75,5	64,0

Die Mehrzahl der Publikationen über die Aussagekraft der CT beim Pankreaskarzinom beschäftigt sich neben der Läsionsdetektion noch mit der Frage nach der möglichen Resektabilität. Dabei wurden die Kriterien der Gefäßinfiltration und Lymphknoten- wie auch Fernmetastasierung meist zusammengefasst behandelt. Die vorliegende Arbeit hat diese Punkte weiter differenziert und die verschiedenen Bereiche separat behandelt. Dies erschwert allerdings deren Vergleichbarkeit. Vergleicht man die Gefäßinfiltration mit der Umgebungsinfiltration der vorliegenden Arbeit, so besteht eine große Differenz der Ergebnisse. Furukowa et al. erreichten bezüglich der Sensitivität, Spezifität und Akkuratheit Werte von 83%, 100% und 89% (19). Lu et al. erreichten eine Sensitivität und Spezifität von 84% und 98% (60). Weitere Arbeitsgruppen erreichten ähnliche Ergebnisse (23). In älteren Publikationen findet man Angaben, die eine Akkuratheit von 37-45% beschreiben und daher eher den erreichten Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechen (61, 62). Die vorliegende Auswertung erreicht eine Akkuratheit von 51,5%. Die Sensitivität von ebenfalls 48,4% steht in keinem Verhältnis zur Spezifität von 100%. Durch das nicht vorhandene falsch-positive Testergebnis erreicht diese Studie diese sehr hohe Spezifität. Bemerkenswert sind auch die ähnlichen Ergebnisse bezüglich der Spezifität anderer Arbeitsgruppen, die eine ähnliche Problematik vermuten lassen.

Die bei der Auswertung in allen Punkten dominierende Problematik der CT war der ungenügende Kontrast zwischen Karzinom und benignen Veränderungen sowie dadurch bedingt die Abbildungsfähigkeit von Läsionen unter 2 cm Größe. Da Läsionen dieser Ausdehnung selten strukturelle Veränderungen hervorrufen, bleiben sie in der CT-Untersuchung nicht erkennbar. In der arteriellen und venösen Phase der CT können auch kleine Läsionen entdeckt werden, die Wahrscheinlichkeit ist aber offenbar sehr gering (5, 36, 39, 58).

Da es das Ziel dieser Studie war, das Pankreaskarzinom in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen, um eine optimale Therapie zu ermöglichen, muss an dieser Stelle folgendes festgestellt werden: Die CT alleine reicht für kleine Läsionen nicht aus. Daraus folgt, dass zusätzlich zu der CT noch weitere diagnostische Verfahren hinzugezogen werden müssen, um dem Kliniker zu einer rationalen Entscheidung zu verhelfen.

Diese Arbeit untersuchte neben der CT die Bildfusion und die Positronenemissionstomographie, die beide im Nachfolgenden diskutiert werden.

4.2 Positronenemissionstomographie

Der Wert der Positronenemissionstomographie mit 2-[¹⁸F]-FDG für die Onkologie konnte für eine Vielfalt von Tumortypen demonstriert werden (63). Karzinome werden anhand ihrer Glukoseaufnahme detektiert, welche aufgrund ihrer erhöhten aeroben und anaeroben Glykolyse höher ist als die des normalen Gewebes (64-66) und daher über eine erhöhte Expression von Glukosetransportproteinen verfügt (67, 68). Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass 2-[¹⁸F]-FDG-Positronenemissionstomographie ein wertvolles Hilfsmittel bei der Karzinomdetektion darstellt. Allgemein gilt, dass Karzinomgewebe als fokale Mehrspeicherung imponiert, während eine diffuse Mehrspeicherung oder eine ausbleibende Speicherung Anhalt für eine chronisch-entzündliche Veränderung gibt. Da die 2-[¹⁸F]-FDG-PET auf dem Glukoseverbrauch des Gewebes basiert und dieser nicht einzig von der Dignität der Zellen abhängig ist, eröffnet sich ein weites Feld von Störgrößen, die im nachfolgenden diskutiert werden sollen:

4.2.1 Methodendiskussion

Grundsätzlich besteht Einigkeit, dass die PET verlässliche Angaben über die Glukoseverwertung eines Gewebes wiedergeben kann. Weber et al. wiesen in zwei zeitlich nahen Messungen bei je 16 Patienten eine nur geringe Schwankungsbreite des SUVs von $\pm 0,91$ nach (69).

Da die Positronenemissionstomographie grundlegend vom Glukosestoffwechsel und damit auch vom Glukoseangebot der Blutbahn abhängt, variieren die Ergebnisse der Positronenemissionstomographie deutlich bei Hypo-, Eu- oder Hyperglykämie (24). Zimny et al. konnten nachweisen, dass sich die Sensitivität und der positiv-prädikative

Wert für Patienten mit einem normalen Blutglukosespiegel um 13 bzw. 22% steigern lassen (24, 70).

Doch der Glukoseverbrauch der Zelle hängt nicht nur von ihrer Dignität, sondern auch vom Funktionszustand ab. Zellen mit akut entzündlichen Veränderungen weisen ebenfalls eine gesteigerte Glukoseutilisation auf. Findet also im Pankreas endogen oder aufgrund vorangegangener Untersuchungen ein akut-entzündlicher Prozess statt, kann eine Anreicherung der 2-[¹⁸F]-FDG einen Tumor vortäuschen. Der Vergleich der visuellen Bewertung mit dem SUV ermöglicht hier aber eine effiziente Plausibilitätskontrolle. Um eine reale Einschätzung der Fehlerquellen zu ermöglichen, wurde vor der jeweiligen Positronenemissionstomographie-Untersuchung bei allen Patienten der Glukose- und der CRP-Serumspiegel bestimmt. Bei unklaren Befunden und überraschenden Ergebnissen konnten diese Werte zur Diskussion mit herangezogen werden.

Die Technik der PET ist variabel. Eine davon ist für die vorliegende Studie von Bedeutung und soll daher an dieser Stelle berücksichtigt werden. Wie schon in der Methodik dargestellt, wurde bei diesen Messungen das 2D-Verfahren genutzt. Technisch ist es aber möglich, ein dreidimensionales Messverfahren zu nutzen. Bei einer 3D-Messung werden alle möglichen Koinzidenzen, die zwischen zwei individuellen Detektoren möglich sind, auch wirklich erfasst. Dadurch steigt die Empfindlichkeit gegenüber den 2D-Tomographen um den Faktor 3 bis 5 (71-73). Die Messung wird dabei aber auch zeitlich verlängert. Parallel dazu steigt das Bildrauschen an, da eine sichere Zuordnung eines radioaktiven Zerfalls mit der Größe der Detektionsfläche abnimmt. Es wird in weiteren Studien überprüft werden müssen, ob diese Veränderung signifikante Vorteile gegenüber der zweidimensionalen Messung bringt.

Die auf die Messung folgende Datenbearbeitung in der PET unterliegt verschiedenen Kontrollen. So wird der gesamte Datensatz als Gesamtvolumen dargestellt, um so eine erste Plausibilitätskontrolle visuell vornehmen zu können (s. Abb. 4.1).

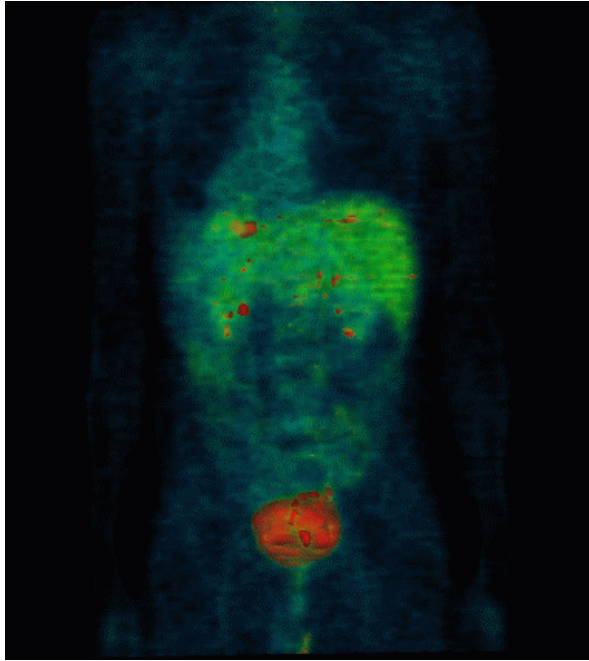


Abbildung 4.1: Volumendarstellung der PET. Patient mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms. Mit hoher Aktivität erscheint auch die gefüllte Harnblase.

Es folgt eine weitere visuelle Überprüfung der zweidimensionalen Schnittbilder vor Integration in die Bildfusionssoftware, die ihrerseits Schichtabstand und Bildreihenfolge kontrolliert. Von der Erfassung der Information bis zu der Bildfusion gibt es aber noch viele Fehlerquellen, die im folgenden betrachtet werden:

Mit mathematisch-physikalischen Verfahren wird die Information der Patientenemission in graphische Elemente umgewandelt. Es ist zu beachten, dass die Positronenemissionstomographie-Messung in 3 Phasen vorgenommen wird, die dementsprechend auch 3 Bildblöcke erzeugt. Um diese Bilder weiterbenutzen zu können, werden sie in ein gängiges Bildformat (RAW) umgerechnet und in der Bildbetrachtungssoftware in allen möglichen Achsen reformatiert. Im Zuge der Auswertung trat das Problem auf, dass der mittlere Datensatz der drei Blöcke in der Z-Achse um +2 mm abwich (s. Abb. 4.2). Ursache war eine Veränderung der Positronenemissionstomographie-Software, bei der der Informationsblock = Header verkürzt wurde. Die Software der Bildfusion war dieser Veränderung kurzfristig aber nicht angepasst und dekodierte die Bilder nach der ursprünglichen Struktur. Dabei

entstand die Versetzung der Bildblöcke. Solche Probleme entstehen aufgrund mangelnder Kommunikation zwischen Programmieren der Firmensoftware und den Programmierern der Anwendersoftware. Nach Erkennen des Fehlers konnte eine Anpassung in der Software, die aus den Bildblöcken die Schnittbilder erzeugt, den Fehler beheben.

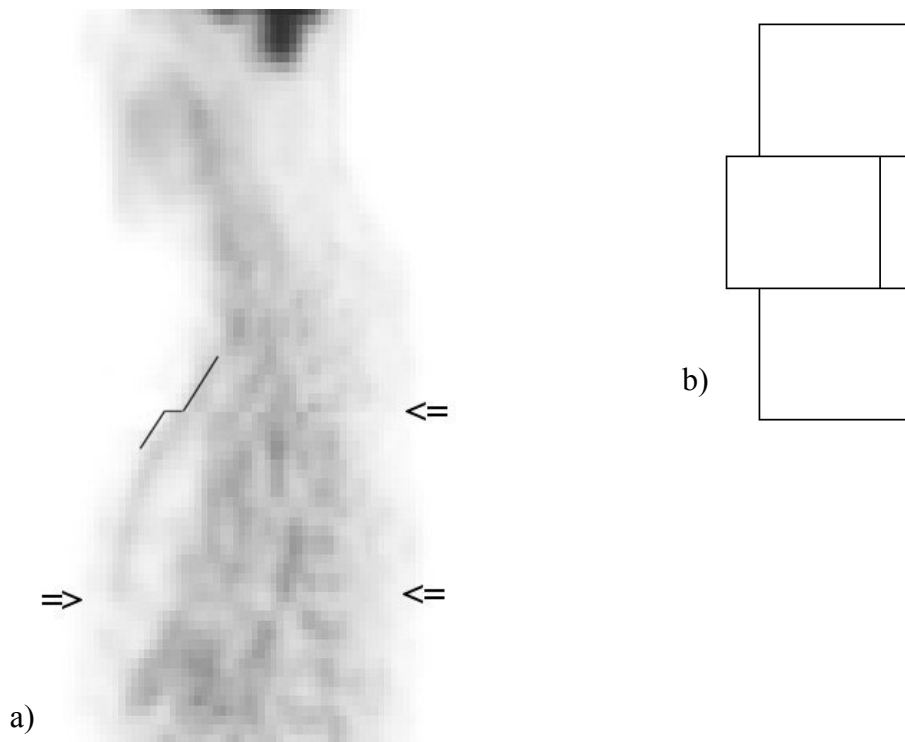


Abbildung 4.2: a) Sagittales Schnittbild mit Verschiebung der Datenblöcke in der X-Achse. b) Skizze der Verschiebung dreier Datenwürfel

Stützt man sich bei der Unterscheidung zwischen entzündlichen und malignen Prozessen hauptsächlich auf den SUV-Wert, dann hängen die erzielten Ergebnisse stark von den gesetzten Grenzen ab. Vorliegende Arbeit hat einen SUV-Grenzwert von 3,5 gesetzt. Dieser Wert entspricht dem anderer Arbeitsgruppen. Die Arbeitsgruppe von Zimny et al. bewerten einen SUV von 6,4 als Tumor, wobei die Arbeitsgruppe erhebliche Schwankungen von $\pm 3,6$ toleriert hat. Der durchschnittliche SUV bei entzündlichen Veränderungen in einem Patientenkollektiv von 106 Patienten wird mit $3,4 \pm 1,7$ angegeben ($p > 0,001$). Die Arbeitsgruppe von Berberat et al. stellen eine

andere Position dar, hier lag der durchschnittliche SUV für Karzinome bei 3,09 und für Entzündungen bei 0,87 ($p < 0,001$) (74).

In einem Kollektiv von 42 Patienten verglich die Arbeitsgruppe um Shreve die SUV-Werte bei Patienten mit Pankreasveränderungen und erzielte dabei folgende Ergebnisse: Patienten mit einem Pankreaskarzinom hatten einen durchschnittlichen SUV von $5,2 \pm 2,2$. Patienten mit einem entzündlichen Geschehen wiesen einen durchschnittlichen SUV von 3,1 bis 5,4 auf (75). Ein normales Pankreasgewebe ohne Veränderungen besitzt dieser Studie nach einen durchschnittlichen SUV-Wert von $1,8 \pm 4$. Diese Aussage lässt die Schwierigkeit erkennen, einen klaren Wert zu definieren, ab dem ein Patient in der PET als krank oder gar tumorbefallen gelten kann. Shreve et al. beschreiben bei 21 Patienten ihres Kollektives mit einem Neoplasma 17 Patienten mit einem $SUV > 3$. Dieser Wert ist am ehesten dem vom uns gewählten (3,5) gleichzusetzen.

Grund für die Abweichungen der einzelnen Werte zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen ist in den verschiedenen Untersuchungsprotokollen zu suchen. Selbstverständlich hängt der gemessene SUV-Wert deutlich von der Latenzzeit zwischen 2-[^{18}F]-FDG-Injektion und Untersuchung ab. Ebenfalls beeinträchtigt die Dauer der Untersuchung den SUV-Wert. Thie et al. untersuchten verschiedene SUV-Angaben innerhalb der Literatur und kamen dabei zu folgenden Ergebnissen: Die durchschnittliche Untersuchungsdauer in Studien über Neoplasien lag bei $57 \text{ min} \pm 8,5 \text{ min}$ (76). Die organabhängige logarithmische Verteilung der SUV-Werte folgt auch beim Pankreas einer Gaußschen Kurve, die von Thie et al. gefundenen Abweichungen von bis zu 6,5 liegen demnach noch innerhalb der Normalverteilung. Die Gewebeaktivität des normalen Pankreas liegt nach Thie bei $3,2 \pm 1$. Die technischen Gegebenheiten wie Auflösung und Korrektur der Partialvolumen verursacht auch bei normalem Gewebe Abweichungen der SUV-Werte zwischen verschiedenen Gerätetypen.

Verändert man den SUV für ein Kollektiv nach oben, erhöhen sich die Spezifität und der negativ-prädikativer Wert zulasten der Sensitivität und des positiv-prädikativen Wertes. Würde man den SUV nach unten korrigieren, brächte das ein genau gegenteiliges Ergebnis. Bei dem der Studie zugrundeliegendem Patientenkollektiv ist es nicht

vertretbar, den SUV nach oben zu verändern, da die Spezifität dadurch noch weiter abfallen würde.

4.2.2 Ergebnisdiskussion

Fokale Mehranreicherungen im Bereich des pankreatischen Gewebes in der PET wird als spezifisches Zeichen für das Pankreaskarzinom beschrieben (75). Trotzdem gibt es eine Reihe von Faktoren, die das Ergebnis einer PET-Untersuchung und damit auch die Qualität der Untersuchung allgemein beeinflussen.

Berberat et al. bestätigten in einer Studie mit 80 Patienten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Bares et al. . Mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 88% bei verdoppelter Fallzahl (n=80) wird die Aussagekraft der PET bei Pankreasmalignomen glaubhaft nachgewiesen. Leider findet sich kein Hinweis auf die Studienbedingungen, was einen Vergleich der Ergebnisse deutlich erschwert. Es findet sich jedoch der Hinweis, dass die falschen Diagnosen entweder bei Patienten mit Hyperglykämie oder bei frühen Tumorstadien auftraten.

Tabelle 4.3: Übersicht der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen (k.A.= keine Angabe)

Studie	Fallzahl	Bewertungskriterium	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
Bares et al. (70)	40	Visuell + SUV	92,0	85,0	92,0	85,0
Berberat et al. (74)	80	SUV	94,0	88,0	k.A.	k.A.
Zimny et al. (24)	106	SUV (Cutoff 2,9)	89,0	53,0	81,0	68,0
vorliegende Arbeit	70	Visuell + SUV	84,4	60,0	79,0	68,0

Zimny et al. untersuchten ein Kollektiv von 106 Patienten mit unklaren pankreatischen Raumforderungen. Der Abgleich der PET-Ergebnisse erfolgte gegen eine histologische

Sicherung oder eine Verlaufsbetrachtung über 1 Jahr. Diese Studie betrachtet im besonderen die Serum-Glukosekonzentration der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Da dieser Wert einen hohen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis ausübt, wurde eine gängige Fehlerquelle mit einbezogen. - Zimny et al. erreichten eine Sensitivität von 89% bei einer Spezifität von 53%, wobei sie die Daten anhand des SUV-Wertes ausgewertet haben. Ein klarer SUV-Wert für die Unterscheidung benigne versus maligne konnte nicht ermittelt werden. Bei der Betrachtung des Lymphknotenbefalls und der Metastasierung wurde lediglich nachgewiesen, wie häufig die PET ein korrektes Ergebnis liefern konnte. Das betraf für den Lymphknotenbefall 40% und für die Metastasierung 52%. Interessanterweise gab es auch in dieser Studie eine hohe Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen, alle betroffenen Patienten hatten erhöhte Serum-Glukosespiegel. Sobald man diese Gruppe aus dem Kollektiv ausgeschlossen hatte, erreichte die PET eine Sensitivität von 98%. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass der Serumglukosespiegel bei der Betrachtung von PET-Untersuchungsergebnissen zwingend in die Endbetrachtung mit einbezogen werden muss, um die bestmögliche Genauigkeit zu erreichen. Interessanterweise bestreiten Zimny et al. den Wert einer Auswertung auf der Basis der SUV-Werte, wohingegen andere Autoren die gegenläufige Meinung vertreten (24, 45).

Bares et al. erreichten in einer Studie von 40 Patienten für die 2-[¹⁸F]-FDG-PET eine Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 85%. Die Bedingung für den Einschluss in diese Studie waren eine in der CT nachgewiesene neoplasieverdächtige Volumenzunahme des Pankreas (n=37) sowie oder wiederholte abdominale Schmerzsymptomatik bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne morphologisches Korrelat einer Neoplasie (n=3). Die bereits sehr spezifische Auswahl der Patienten erklärt, weshalb in dieser Studie so gute diagnostische Werte erreicht wurden. In der Arbeit von Bares findet sich auch eine Auswertung hinsichtlich der Frage nach Lymphknotenmetastasen. Dabei erreichte die PET eine Sensitivität von 76%, was im Vergleich deutlich besser war als bei der CT (42%) und dem Ultraschall (8%). In einer darauf folgenden Studie mit einer höheren Patientenzahl konnte das Ergebnis nicht bestätigt werden, hier zeigte sich bei 31 Patienten mit Lymphknotenmetastasen nur bei 19 Fällen (61%) eine Anreicherung in der PET.

Zusammengefasst zeigt sich in den aktuellen Studien das Potenzial der PET bei der Unterscheidung zwischen chronischer Pankreatitis und den Pankreaskarzinomen. Der diagnostische Wert der PET bei kleinen Läsionen und Lymphknotenmetastasen ist fragwürdig. Die Schwierigkeit der PET in dieser Situation ist sicherlich die Zuordnung kleiner fokaler Mehrspeicherungen zu einem anatomischen Korrelat.

4.3 Bildfusion

Schon 1996 fusionierten Lau et al. CT-Bilder mit korrespondierenden MRT-Bildern zur Verbesserung der Radiotherapie bei Prostatakarzinomen. Als Case-report bei zwei Patienten wurde nachgewiesen, dass es ohne Bildfusion nicht möglich gewesen wäre, die lokal gewünschte Dosis ohne Beeinträchtigung des umgebenden Gewebes zu erreichen (77). Im gleichen Jahr beschrieb Burger die Fusionstechnik mit Positronenemissionstomographie und MRT-Bildern (78). 1997 wurde die Idee der Bildfusion von CT- und MRT-Bildern zur Verbesserung der Radiotherapie bei Prostatakarzinomen von Kagawa et al. aufgenommen und mittels eines Phantoms sowie bei 22 Patienten evaluiert. Kagawa et al. kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die Registrierungsabweichungen in allen Fällen unter 1 mm lagen und die Fusionstechnik zum präzisen Targeting der Radiotherapie wertvolle Informationen liefert (79). Stokking et al. nutzten die Bildfusion von SPECT- und MRT-Bildern 1997 zur Visualisierung der zerebralen Blutperfusion (80). Ein Meilenstein der Bildfusion gelangen West et al. mit dem Vergleich und der Auswertung retrospektiver Registrierungstechniken am Gehirn im Rahmen des Vanderbilt-Projektes (55). Hier konnten zum ersten Mal verschiedene Bildfusionsverfahren hinsichtlich ihrer Präzision und Fehleranfälligkeit bewertet werden. Auch die in der vorliegenden Studie verwendeten Algorithmen wurden in dem Projekt evaluiert. West et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Bildfusion auf der Basis eines mathematischen Algorithmus allgemein das Potential besitzt, zwei Bildmodalitäten miteinander zur Deckung zu bringen.

In den folgenden Jahren wurde die Bildfusion auch bei Lungenkarzinomen, bei abdominalen Metastasen und kolorektalen Karzinomen angewandt (26, 38, 81-83). Übereinstimmend berichten die Autoren über den Gewinn der Bildfusion hinsichtlich topographischer Zuordnung, Biopsie- und Therapieplanung. Cai et al. definieren die

Bildfusion von CT und Positronenemissionstomographie als optimale Methode zur Therapieplanung bei Lungentumoren (82).

Die Anwendung des Verfahrens bei onkologischen Fragestellungen des Pankreas ist ein weiterer Schritt, um die Bildfusion als vollwertiges Verfahren in den radiologischen Alltag zu integrieren. Dennoch muss bei der Evaluation dieser Methode im Abdomen besonderes Augenmerk auf mögliche Fehlerquellen und deren Handhabung gerichtet werden:

4.3.1 Methodendiskussion

Das Verfahren der Bildfusion stellt vereinfacht eine Kombination von CT und Positronenemissionstomographie dar. Grundlage der Überlegung ist es, dass zwei gleiche Volumina mit verschiedenen Verfahren untersucht werden. Diese Theorie ist aber nicht im vollen Umfang durchsetzbar. Zum einen ist es logistisch in den seltensten Fällen möglich, den Patienten unmittelbar nacheinander sowohl der CT als auch der Positronenemissionstomographie zu unterziehen. Weiterhin unterscheiden sich die Untersuchungsprotokolle der CT und der Positronenemissionstomographie in zwei wesentlichen Punkten:

Die CT wird als Hydro-CT durchgeführt, der Patient ist aufgefordert, Flüssigkeit aufzunehmen, um eine Infiltration des Duodenums erkennen zu können. Die Positronenemissionstomographie wird ohne Flüssigkeitsaufnahme durchgeführt, zumal bei einer Untersuchungsdauer von über einer Stunde die ruhige Lagerung des Patienten wegen aufkommenden Harndranges nicht sichergestellt werden kann.

Da die Organe des Abdomens nicht starr befestigt sind, verdrängt der gefüllte Magen in der CT die umliegenden Organe um einige Millimeter bis Zentimeter. Diese Positionsveränderung entfällt in der Positronenemissionstomographie, wodurch die erworbenen Schnittbilder nicht mehr direkt vergleichbar werden. Durch die sekundär-retroperitoneale Lage des Pankreas ist eine bedeutende Verschiebung

unwahrscheinlich, Darm sowie Lymphknoten und Gefäße können aber betroffen sein. Zur Zeit liegt leider keine Möglichkeit zur Messung der Positionsvariationen vor, es muss aber als Fehlerquelle in Betracht gezogen werden.

Ein zweiter Unterschied in den zu fusionierenden Verfahren ist die Positionierung der Patienten. Während die CT den Patienten mit erhobenen Armen untersucht, liegt der Patient in der Positronenemissionstomographie mit den Armen parallel zum Körper in der Untersuchung. Dies begründet sich damit, dass bei einem medianen Alter von 62 Jahren die meisten Patienten außerstande sind, eine solche Positionierung lange zu tolerieren.

Die Bewegung des Brustkorbes nach kranial zieht auch Veränderungen im Abdomen mit sich. Die Leber ist an dem Zwerchfell über die Area nuda und das Lig. coronarium fest verbunden, das Zwerchfell wiederum folgt den Bewegungen des Brustkorbes. Dadurch verschieben sich alle Organe des oberen Abdomens. Einen solchen Fall demonstriert Abb. 4.3. Diese Verschiebung kann technisch in der Bildfusion nicht berücksichtigt werden. Daraus ergibt sich eine weitere Störungsquelle für die Bildfusion. Eine Methode, diese Fehlerquelle zu beseitigen, ist die elastische Bildfusion. Dies ist ein Verfahren, bei dem Bereiche der einzelnen Volumendatensätze in allen Ebenen gestreckt oder gestaucht werden, um Atmungs- und Bewegungsartefakte auszugleichen. Der Nutzen dieser Methode ist Gegenstand aktueller Bemühungen. Dabei zeigen erste Erfahrungen, dass eine Berechnung einer elastischen Bildfusion über 12 Stunden Zeit in Anspruch nimmt. Dadurch erscheint derzeit ein Einsatz für die medizinische Routinediagnostik unwahrscheinlich, jedoch durch die stetige Verbesserung auf dem Gebiet der Computertechnik absehbar.

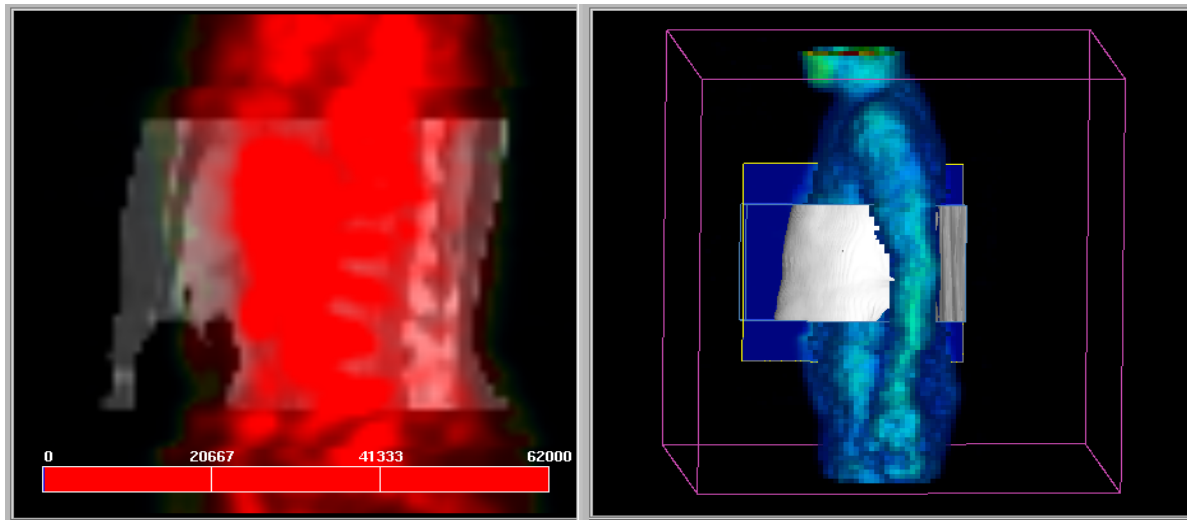
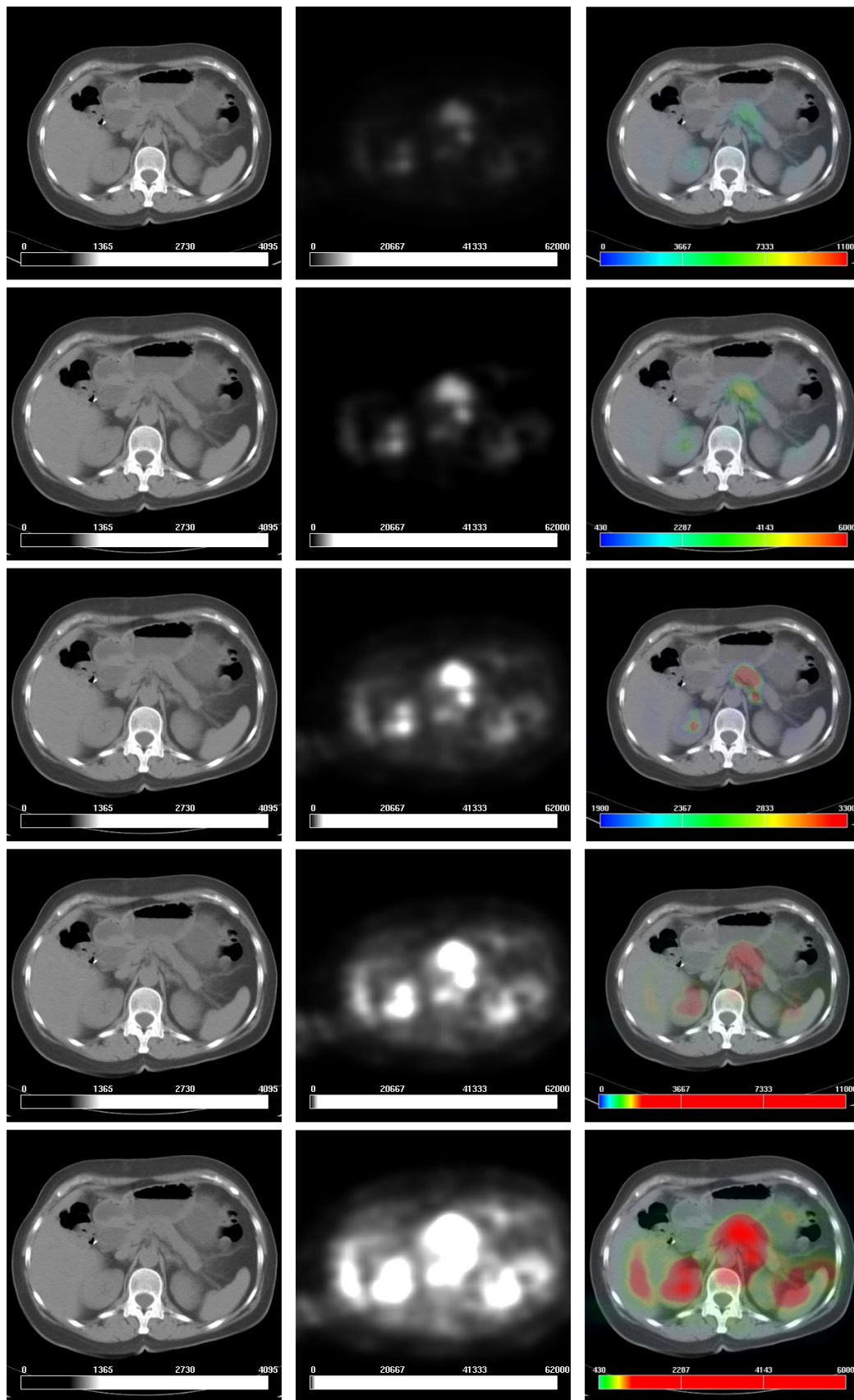


Abbildung 4.3: Lagerungsabhängige Volumenschwankungen des Körpers machen eine Bildfusion unmöglich. Die Körperkonturen der CT (schwarz-weiß) überragen die Körperkonturen in der Positronenemissionstomographie (farbig) um mehrere Zentimeter, eine Bildfusion wäre ohne jeden diagnostischen Wert.

Die Positronenemissionstomographie-Auswertung erfolgt neben der SUV-Auswertung auch visuell, wobei die Intensität des Datensatzes durch manuelle Variation verändert wird. Gleiches erfolgt bei der Bildfusion. Während der CT-Datensatz mit konstantem Weichteilfenster von -200 bis +200 HU abgebildet wurde, konnte der Positronenemissionstomographie-Datensatz in Hinblick auf Intensität und Durchsichtigkeit frei variiert werden. Das wiederum eröffnet die Fehlerquelle, durch zu hohe Intensität eine Läsion künstlich zu erzeugen oder im Gegensatz eine vorhandene Läsion wegzueditieren. Die bei der Positronenemissionstomographie-Auswertung als objektive zweite Meinung genutzte SUV-Auswertung entfällt bei der Bildfusion, so dass etwaige Fehler unbemerkt bleiben können (Abb. 4.4):



Zeile 1

Zeile 2

Zeile 3

Zeile 4

Zeile 5

Abbildung 4.4: Schwellenwertabhängige PET-Darstellung. Variiert man die Einstellung der Signalintensität der PET, so gibt es drei Bereiche die man erreichen kann. In Zeile 1 ist die Intensität zu gering eingestellt, die Bildfusion gibt kaum Hinweise auf eine Veränderung des Pankreasparenchyms. Erhöht man die Intensität leicht, ergibt sich ein Bild wie in Zeile 2: Der Pankreaskopf zeigt eine leichte Anreicherung, die aber im Vergleich zu üblichen Bildfusionsbildern gerade Anhalt zur weiteren Abklärung gibt. Eine Einstellung der Intensität, wie die für die optische Auswertung der PET verwendet wird, zeigt Zeile 3. Diese Einstellung ist für die Bildfusion optimal. Es zeigt sich eine großflächige Anreicherung im Pankreaskopf sowie eine Anreicherung in einem paraaortalen linksseitigen Lymphknoten. Wird die Intensität zu hoch eingestellt, gehen die Anreicherungen ineinander über (Zeile 4) und Leber- wie Milzparenchym zeigen eine überhöhte Aktivität. Einen Extremfall zeigt Zeile 5; bei diesen Bildern wurde die Intensität der PET auf ein Maximum eingestellt. Leber, Milz, Gefäße und das Pankreas zeigen eine hohe breitflächige Aktivität. Einstellungen unter dem optimalen Bereich können eine Läsion als unauffällig darstellen, überhöht man die Intensität der PET erscheint eine Läsion sehr weit fortgeschritten und weitere „Pseudoläsionen“ treten auf.

Neben der manuellen Manipulierbarkeit der Signalstärke kommt es auch in anderen Fällen zu einer Signalanreicherung, die keiner malignen Neoplasie entspricht. Akute entzündliche Veränderungen reichern ebenfalls 2-[¹⁸F]-FDG an. Zur Irrtumsvermeidung benutzt die Positronenemissionstomographie den SUV als Abgrenzung zwischen entzündlichem und neoplastischen Geschehen, allerdings ist der gewählte Wert nicht als absolut zu betrachten. Bei einer massiven Entzündung kann ein SUV über 3,5 gemessen werden. Die Bildfusion verfügt nicht über die Kontrolle anhand eines SUV-Wertes, so dass hier eine Signalerhöhung als neoplastisches Geschehen fehlgedeutet werden kann.

Die Klinik der Pankreasläsionen erfordert vom behandelnden Arzt häufig ein erstes Eingreifen vor der bildgebenden Diagnostik. Wie schon erwähnt ist der schmerzlose Ikterus ein dominierendes Symptom. Patienten mit diesem Symptom, erhöhten Cholestaseparametern und Entzündungswerten werden zur Entlastung einer Oesophago-Gastro-Duodenoskopie unterzogen, bei der über ein Endoskop ein

Kunststoffstent in die Gallenwege eingebracht wird, um den Abfluss der gestauten Gallenflüssigkeit zu gewährleisten. Häufig ist eine endoskopische Papillotomie nötig, die mit einer physiologischen Entzündung dieser Region beantwortet wird. Oft kann erst nach Entlastung der Cholestase mit der Suche nach der Ätiologie begonnen werden. Wird in zeitlicher Nähe zu einer Stentimplantation eine Positronenemissionstomographie durchgeführt, reichert sich 2-[¹⁸F]-FDG in der Umgebung des Stentes an. Eine Abgrenzung zwischen Entzündung nach Stentimplantation und Tumorgewebe, welches Ursache der Kompression sein könnte, ist nicht immer möglich.

Nach der erfolgreichen Bildfusion ist die letzte mögliche Fehlerquelle in der Dokumentation zu suchen. Die Stärke der Bildfusion ist nach derzeitigem Stand der Forschung vor allem die Abbildung kleiner Läsionen unter 2 cm. Die Dokumentation der Untersuchung erhebt den Anspruch auf Überschaubarkeit und Aussagekraft. Bewährt hat sich eine Dokumentation in 5-mm-Schichten, die aber in einigen Fällen nicht die größte Ausdehnung der Läsion wiedergeben konnte. Ebenfalls läuft eine Dokumentation in 5-mm-Schritten Gefahr, Läsionen unter 5 mm nicht oder nur partiell abzubilden. Zeichnet sich eine Läsion durch einen schmalen axial-schrägen Verlauf ab, so kann auch bei einer Dokumentation in 5-mm-Schichten die tatsächliche Ausdehnung unerkant bleiben. Eine manuelle Auswahl an zusätzlichen Schichten, die zwischen die gewohnten 5-mm-Abbildungen erzeugt werden können, wäre eine Lösung, alternativ dazu ist es möglich, auch Bildfusionsdatensätze in sagittalen oder coronaren Schichten zu dokumentieren. So könnte man die Dokumentation dem Befund anpassen, um eine optimale Darstellung zu erreichen. Nutzt man eine Dokumentation mit unterschiedlichem Schichtabstand, wird die Vorstellung des Gesamtdatensatzes erschwert.

Die Auswertung der Lymphknoteninfiltration und Fernmetastasierung erwies sich in der Zuordnung der histologischen Befunde zu den Arealen der Bildgebung als schwierig. Der histologische Bericht über die resezierten Lymphknoten gab nur Auskunft über die Anzahl der eingesendeten und die Anzahl der davon befallenen Lymphknoten. Ob ein auffälliger Lymphknoten in der Bildgebung auch dem Bereich des Operationssitus

entspricht, konnte bei der Auswertung nicht eindeutig geklärt werden. Ebenfalls war es nicht eindeutig möglich, eine eventuelle Fernmetastasierung in die Leber vollständig zu lokalisieren, da der Nachweis der Lebermetastasen für die chirurgische Resektion ein Abbruchskriterium (Versuch der kurativen Resektion bis Stadium 2) darstellte. Entscheidend für die Bewertung der einzelnen Patienten ist aber die Einstufung in bezug auf das weitere Prozedere. Daher konnte diese mögliche Ungenauigkeit vernachlässigt werden, zumal befallene Lymphknoten jeder Lokalisation im Staging einer N1- und eine Lebermetastasierung jeder Lokalisation einem M1-Einstufung entsprechen. Sowohl ein Tumorstadium mit einer N1- als auch M1-Klassifikation stellt eine Kontraindikation eines kurativen Resektionsversuches dar.

Die histologischen Ergebnisse einer Punktion sind bei dem Vorliegen eines Karzinoms beweisend, ergibt sich aber die Diagnose einer Pankreatitis kann dadurch ein Karzinom nicht ausgeschlossen werden (8). Um diesen Punkt der diagnostischen Unschärfe nicht Ursache falscher Diagnosen werden zu lassen, wurde Material aus verschiedenen Pankreasanteilen gewonnen und ausgewertet. Alle Patienten mit dem histologischen Ergebnis einer chronischen Pankreatitis aufgrund einer Punktion wurden im Nachfolgenden klinisch intensiv überwacht, bei Verdacht auf ein Karzinom wurde die Indikation zu einer erneuten Biopsieentnahme großzügig gestellt.

4.3.2 Ergebnisdiskussion

Die Bildfusion stellt in der Radiologie ein neues Verfahren dar, dessen Möglichkeiten über die der herkömmlichen Bildgebung hinausgehen. In der aktuellen Literatur finden sich nur Arbeiten, die das Verfahren an sich hinsichtlich Genauigkeit und technischen Alternativen bewerten. Eine Auswertung hinsichtlich eines klinischen Stellenwertes liegt für das Pankreas nicht vor, daher können die im Rahmen der vorliegenden Studie erreichten Werte nicht mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden.

Die Arbeit von Stokking et al. bewertet die Bildfusion von SPECT- und MRT-Bilddaten als eine hilfreiche Methode, die zerebrale Durchblutung zu visualisieren. Die kleine Patientenzahl (n=3) lässt genauere Angaben nicht zu. Graphisch imponierend ist die Integration der SPECT-Daten auf die Oberflächenansicht des Gehirnes, erstellt aus den MRT-Daten. Durch die Bildfusion konnte die Durchblutung trotz Oberflächendarstellung

mit einem Tiefeneindruck dargestellt werden, da die SPECT an der Oberfläche als Summenvektor abgebildet wurde (80).

In einem Kollektiv von 19 Patienten versuchten Schaffler et al., bösartige Veränderungen im Abdomen oder Becken nachzuweisen. Dazu fusionierten sie 2- ^{18}F -FDG-PET-Datensätze mit CT-Bildern. Die dazu benutzte Hermes-Software gleicht die Datensätze anhand anatomischer Gegebenheiten (Leber, Blase) aneinander an. In allen 19 Fällen war die Bildfusion möglich. Sie konnte die histologisch gesicherten Läsionen wiedergeben. Ohne quantitative Punkte gegenüberstellen zu können, fasst die Arbeit die Bedeutung der Bildfusion auf folgende Punkte zusammen: Nach Schaffler et al. verbessert die Bildfusion die topographische Zuordnung verschiedener Regionen, ermöglicht die Unterscheidung zwischen Nekrose und aktivem Tumorgewebe und erlaubt so gezieltere Biopsien. Dabei können Fehldeutungen sowohl der CT als auch der PET verhindert werden. Bemerkenswert ist der vom Autor genannte Zeitaufwand der Bildfusion mit 12 ± 5 Minuten. Damit liegen Schaffler et al. deutlich unterhalb der in dieser Studie erreichten Zeit von 28 ± 6 Minuten. Die Zeitdauer einer Bildfusion ist unter anderem abhängig von der Größe der jeweiligen Datensätze und damit vor allem von der Größe der CT-Untersuchung. Ebenfalls besteht eine direkte Abhängigkeit zwischen der Rechnerleistung der Workstation und dem Zeitbedarf einer Bildfusion. Beide Punkte werden in der Arbeit von Schaffler et al. nicht genügend dargestellt, um die Unterschiede im Zeitbedarf erläutern zu können (26).

Die Auswertung der Bildfusion kann in manchen Fällen zu falschen Ergebnissen führen. Abbildung 4.5 zeigt einen solchen Fall:

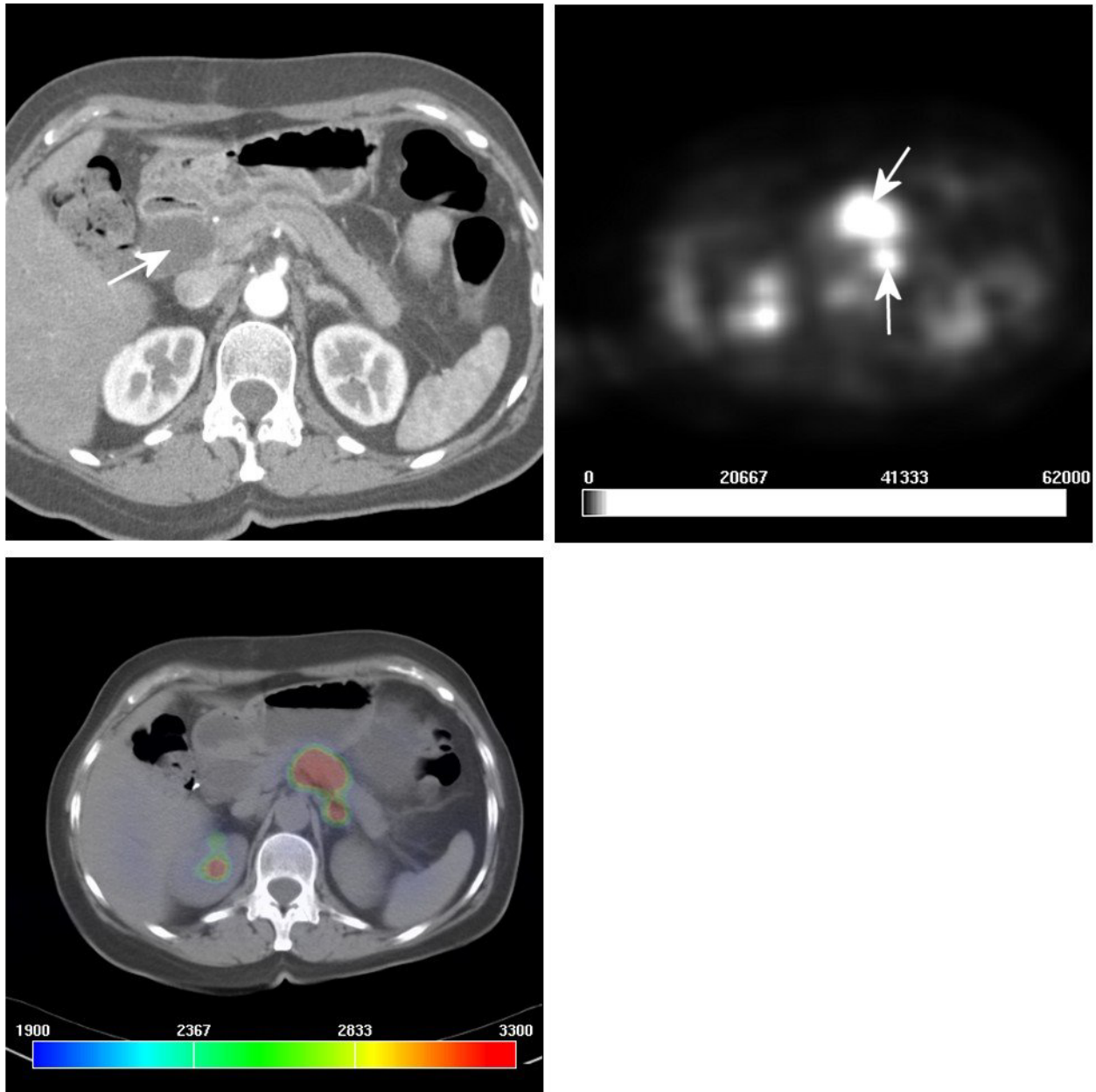


Abbildung 4.5: *Links oben:* Die CT zeigt eine Pankreaskopfraumforderung und indirekte Tumorzeichen (Pfeil). *Rechts oben:* Die PET zeigt zwei Läsionen mittig des Abdomens (Pfeile). *Links unten:* Die Bildfusion projiziert die Läsionen auf den Pankreas corpus und einen paraaortalen Lymphknoten. Ein Lymphknotenbefall konnte histologisch gesichert werden, der Pankreas corpus war aber tumorfrei.

Im weiteren klinischen Verlauf stellte sich für diesen Patienten heraus, dass eine Entzündung (CRP von 183 mg/l) vorlag. Ein solcher entzündlicher Prozess speichert die 2-[^{18}F]-FDG stärker als das nicht-entzündete Gewebe und kann dadurch eine bösartige

Gewebeveränderung vortäuschen. Die Entzündung überstrahlt die Tumorgewebekativität, so dass diese im Bild nicht auffällig wurde.

Ein Ausblick:

Die derzeitigen technischen Schwierigkeiten, wie sie bisher beschrieben worden sind, werden aufgrund technischer Veränderungen in absehbarer Zeit minimiert werden können. So gibt es schon jetzt die ersten Versuche mit Kombinationsscannern, die sowohl die Emission radioaktiver Nuklide erfassen als auch CT-Bildserien erstellen können. Da der Patient die gleiche Körperposition einnimmt und auch die Lage und der Füllungszustand des Verdauungstraktes übereinstimmen, wird die Bildfusion mit derartigen Geräten eine höhere Akkuratheit in der Registrierung bewirken. Fehler der anatomischen Zuordnung beider Bildmodalitäten würden sehr unwahrscheinlich, da bei den einzelnen Bildern die Tischposition übereinstimmt. Voraussehbar wird es in Kürze die ersten Erfahrungen mit dieser Technik geben und deren klinische Verwertbarkeit evaluiert werden.

5 Zusammenfassung

Die Detektion des Pankreaskarzinoms oder die Unterscheidung zwischen einem Karzinom und einer chronischen Pankreatitis bleibt ein diagnostisches Problem. Derzeit werden eine Vielzahl bildgebender Methoden zur Diagnosefindung genutzt, darunter der transabdominelle Ultraschall, die kontrastmittelgestützte CT, die Magnetresonanztomographie, die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie, der endoskopische Ultraschall und die selektive Angiographie. Keine dieser sechs Methoden ist perfekt: Jede hat Vor- und Nachteile, alle variieren in ihrer Sensitivität und Spezifität in weiten Bereichen.

Die Bildfusion macht sich die verschiedenen Stärken und Schwächen der einzelnen Bildgebungen zum Vorteil und kombiniert diese mit dem Ziel, die Stärken zu addieren und die Schwächen zu reduzieren. In dieser Arbeit werden Bilder der CT und der Positronenemissionstomographie miteinander kombiniert, um sowohl eine hohe anatomische Auflösung zu erreichen als auch auf Stoffwechseleigenschaften des Gewebes zurückgreifen zu können. Die technische Entwicklung einer Bildfusionssoftware hat es ermöglicht, diese Methode für die klinische Evaluation beim Pankreaskarzinom einzusetzen.

Hinsichtlich der Karzinomdetektion wurde beim Einsatz der Bildfusion eine Sensitivität von 88,9% und eine Spezifität von 64% erreicht. Die CT erreichte beim gleichen Kollektiv 75,5% bzw. 64,0%, die Positronenemissionstomographie 84,4% bzw. 60,0%.

Weiterhin wurde das Kollektiv auf Umgebungsinfiltration, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen untersucht. Bei der Auswertung der Umgebungsinfiltration verbesserte die Bildfusion die Sensitivität der besten Einzelmodalität um 19,3%. Die Auswertung hinsichtlich eines Lymphknotenbefalles ergab, abgesehen von der Spezifität, für die Bildfusion generell bessere Ergebnisse als für die CT und PET alleine. Bezüglich der Spezifität erreichten sowohl die CT als auch die Bildfusion 75,0%, die PET lag mit 69,2% darunter. Für die Diagnostik der Fernmetastasen erreichte die Bildfusion für die Sensitivität die besten Werte aller untersuchten bildgebenden Verfahren. Die Ergebnisse hinsichtlich der Spezifität von CT, PET und Bildfusion waren identisch.

Immer variieren diese Werte ganz beträchtlich in Abhängigkeit vom Tumorstadium wie auch von der Erfahrung des Betrachters. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Bildfusion nur in wenigen spezialisierten Kliniken möglich. Die Bildfusion kann die Akkuratheit der verschiedenen Untersuchungen verbessern und ohne technisch großen Aufwand wie auch ohne weitere Patientenbelastung um wertvolle Information ergänzen. Inzwischen wird die Bildfusion erfolgreich bei kolorektalen Tumoren und Cervixkarzinomen eingesetzt, weitere Anwendungsbereiche sind in Erprobung. Damit stellt die Bildfusion eine wertvolle Methode zur Visualisierung kleiner und schwer zu lokalisierender Neoplasien dar. Ebenfalls bietet sie eine genaue Möglichkeit zur Biopsie- und Bestrahlungsplanung.

6 Literatur

1. Wagner, M., Dikopoulos, N., Kulli, C., Friess, H., Buchler, M.W.: Standard surgical treatment in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 10 Suppl 4 (1999) 247-251
2. Tsiotos, G.G., Farnell, M.B., Sarr, M.G.: Are the results of pancreatectomy for pancreatic cancer improving? *World J Surg* 23 (1999) 913-919
3. Bohmig, M., Wiedenmann, B., Rosewicz, S.: [Therapy of pancreatic adenocarcinoma] Therapie des Pankreasadenokarzinoms. *Med Klin* 94 (1999) 614-625
4. Hopt, U.T., Heydasch, U.: [Surgical relevance of diagnostic imaging of abdominal tumors--decision making in pancreatic tumor] Chirurgische Relevanz bildgebender Diagnostik bei abdominellen Tumoren--Entscheidungswege beim Pankreas. *Chirurg* 68 (1997) 325-333
5. Taoka, H., Hauptmann, E., Traverso, L.W., Barnett, M.J., Sarr, M.G., Reber, H.A.: How accurate is helical computed tomography for clinical staging of pancreatic cancer? *Am J Surg* 177 (1999) 428-432
6. Nino-Murcia, M., Olcott, E.W., Jeffrey, R.B., Jr.: Dual-phase helical CT of locally invasive pancreatic adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 22 (1998) 282-287
7. Karlson, B.M., Ekbom, A., Lindgren, P.G., Kallskog, V., Rastad, J.: Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 213 (1999) 107-111
8. Clain, J.E., Pearson, R.K.: Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 79 (1999) 829-845.
9. Komatsuda, T., Ishida, H., Konno, K., Sato, M., Watanabe, S., Furuya, T., Ishida, J.: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: report of two cases. *Abdom Imaging* 25 (2000) 420-423
10. Luttges, J., Pierre, E., Zamboni, G., Weh, G., Lietz, H., Kussmann, J., Kloppel, G.: [Malignant non-epithelial tumors of the pancreas] Maligne nichtepitheliale Tumoren des Pankreas. *Pathologe* 18 (1997) 233-237

11. Rosewicz, S., Wiedenmann, B.: Pancreatic carcinoma. *Lancet* 349 (1997) 485-489.
12. Cancer, I.U.A.: *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Liss, New York, (1997):87-90
13. Sobin, F., Wittekind, C. eds.: *UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors*. Wiley-Liss., New York, 5th edn. (1997):57-62
14. Zeman, R.K., Cooper, C., Zeiberg, A.S., Kladakis, A., Silverman, P.M., Marshall, J.L., Evans, S.R., Stahl, T., Buras, R., Nauta, R.J., Sitzmann, J.V., al-Kawas, F.: TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT. *AJR* 169 (1997) 459-464
15. Schima, W., Ba Ssalamah, A.: [Radiologic staging of liver and pancreatic malignancies] *Radiologisches Staging von Leber- und Pankreasmalignomen*. *Radiologe* 39 (1999) 568-577
16. Moossa, A.R., Gamagami, R.A.: Diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Surg Clin North Am* 75 (1995) 871-890
17. Semelka, R.C., Cumming, M.J., Shoenut, J.P., Magro, C.M., Yaffe, C.S., Kroeker, M.A., Greenberg, H.M.: Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* 186 (1993) 799-802
18. Gehl, H.B., Urhahn, R., Bohndorf, K., Klever, P., Hauptmann, S., Lodemann, K.P., Matern, S., Schumpelick, V., Gunther, R.W.: Mn-DPDP in MR imaging of pancreatic adenocarcinoma: initial clinical experience. *Radiology* 186 (1993) 795-798
19. Furukawa, H., Kosuge, T., Mukai, K., Iwata, R., Kanai, Y., Shimada, K., Yamamoto, J., Ushio, K.: Helical computed tomography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreatic head carcinoma: usefulness for selecting surgical procedures and predicting the outcome. *Arch Surg* 133 (1998) 61-65
20. Richter, G.M., Simon, C., Hoffmann, V., DeBernardinis, M., Seelos, R., Senninger, N., Kauffmann, G.W.: [Hydrospiral CT of the pancreas in thin section technique] *Hydrospiral-CT des Pankreas in Dunnschichttechnik*. *Radiologe* 36 (1996) 397-405

21. Nishiharu, T., Yamashita, Y., Abe, Y., Mitsuzaki, K., Tsuchigame, T., Nakayama, Y., Takahashi, M.: Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging--ROC analysis. *Radiology* 212 (1999) 445-452
22. Raptopoulos, V., Steer, M.L., Sheiman, R.G., Vrachliotis, T.G., Gougoutas, C.A., Movson, J.S.: The use of helical CT and CT angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer: correlation with findings at surgery. *AJR* 168 (1997) 971-977
23. Bluemke, D.A., Cameron, J.L., Hruban, R.H., Pitt, H.A., Siegelman, S.S., Soyer, P., Fishman, E.K.: Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 197 (1995) 381-385
24. Zimny, M., Bares, R., Fass, J., Adam, G., Cremerius, U., Dohmen, B., Klever, P., Sabri, O., Schumpelick, V., Buell, U.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 24 (1997) 678-682
25. Vansteenkiste, J.F., Stroobants, S.G., Dupont, P.J., De Leyn, P.R., De Wever, W.F., Verbeken, E.K., Nuyts, J.L., Maes, F.P., Bogaert, J.G.: FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. *Eur J Nucl Med* 25 (1998) 1495-1501
26. Schaffler, G.J., Groell, R., Schoellnast, H., Kriegl, D., Ruppert-Kohlmaier, A., Schwarz, T., Aigner, R.M.: Digital image fusion of CT and PET data sets--clinical value in. *J Comput Assist Tomogr* 24 (2000) 644-647
27. Keck, H., Knoop, M., Langrehr, J.M., Henneken, V., Neuhaus, P.: [Extended partial Kausch-Whipple duodenopancreatectomy by resection of tumor infiltrated vascular segments]. *Zentralbl Chir* 120 (1995) 809-814
28. Evans, D.B., Pisters, P.W., Lee, J.E., Bold, R.J., Charnsangavej, C., Janjan, N.A., Wolff, R.A., Abbruzzese, J.L.: Preoperative chemoradiation strategies for localized adenocarcinoma of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5 (1998) 242-250

29. Yeo, C.J., Cameron, J.L., Lillemoe, K.D., Sitzmann, J.V., Hruban, R.H., Goodman, S.N., Dooley, W.C., Coleman, J., Pitt, H.A.: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221 (1995) 721-731; discussion 731-723.
30. Fenyo, G., Boijesen, M., Enochsson, L., Goldinger, M., Grondal, S., Lundquist, P., Meldahl, I., Nilsson, M., Wenger, U.: [Acute abdomen calls for considerable care resources. Analysis of 3727 in-patients in the county of Stockholm during the first quarter of 1995]. *Lakartidningen* 97 (2000) 4008-4012.
31. Sulkowski, U., Lange, V., Dinse, P.: [Acute pancreatitis. Classification, diagnosis, therapy]. *Anaesthesist* 47 (1998) 765-777.
32. Deblauwe, J., Hachulla, E.: [No, it's not the appendix!]. *Rev Med Interne* 19 (1998) 320s-321s.
33. Cribiez, D.: [Acute abdominal pain--internist's viewpoint]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 86 (1997) 203-208.
34. Klar, E., Werner, J.: [New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis] Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. *Chirurg* 71 (2000) 253-264
35. McKay, C.J., Imrie, C.W.: Staging of acute pancreatitis. Is it important? *Surg Clin North Am* 79 (1999) 733-743
36. Freeny, P.C., Traverso, L.W., Ryan, J.A.: Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 165 (1993) 600-606
37. Loser, C., Folsch, U.R.: [Acute necrotising pancreatitis] Akute nekrotisierende Pankreatitis. *Internist Berl* 40 (1999) 1257-1265
38. Mongioj, V., Brusa, A., Loi, G., Pignoli, E., Gramaglia, A., Scorsetti, M., Bombardieri, E., Marchesini, R.: Accuracy evaluation of fusion of CT, MR, and spect images using commercially available software packages (SRS PLATO and IFS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999) 227-234

39. Baum, U., Lell, M., Nomayr, A., Wolf, H., Brunner, T., Greess, H., Bautz, W.: [Multiplanar spiral CT in the diagnosis of pancreatic tumors] Mehrzeilen-Spiral-CT in der Diagnostik von Pankreastumoren. *Radiologe* 39 (1999) 958-964
40. Eibel, R., Bruning, R., Schopf, U.J., Leimeister, P., Stadie, A., Reiser, M.F.: [Image analysis in multislice spiral CT of the lung with MPR and MIP reconstructions]. *Radiologe* 39 (1999) 952-957
41. Hu, H.: Multi-slice helical CT: scan and reconstruction. *Med Phys* 26 (1999) 5-18
42. Rust, G.F., Holzkecht, N., Olbrich, D., Schopf, U., Bruning, R., Reiser, M.: [Multislice computed tomography of the small intestine. Preliminary results]. *Radiologe* 39 (1999) 965-970
43. Baum, U., Greess, H., Lell, M., Nomayr, A., Lenz, M.: Imaging of head and neck tumors--methods: CT, spiral-CT, multislice- spiral-CT. *Eur J Radiol* 33 (2000) 153-160
44. Ruhlmann, J.O., P. ; Biersack H.-J.: PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen. Springer, (1998)
45. Lonneux, M., Borbath, I., Bol, A., Coppens, A., Sibomana, M., Bausart, R., Defrise, M., Pauwels, S., Michel, C.: Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 26 (1999) 591-598
46. Reader, A.J., Visvikis, D., Erlandsson, K., Ott, R.J., Flower, M.A.: Intercomparison of four reconstruction techniques for positron volume imaging with rotating planar detectors. *Phys Med Biol* 43 (1998) 823-834
47. Hutton, B.F., Baccarne, V.: Efficient scatter modelling for incorporation in maximum likelihood reconstruction. *Eur J Nucl Med* 25 (1998) 1658-1665
48. Studholme, C., Hill, D.L., Hawkes, D.J.: Automated 3-D registration of MR and CT images of the head. *Med Image Anal* 1 (1996) 163-175.
49. Rohlfing, T., West, J.B., Beier, J., Liebig, T., Taschner, C.A., Thomale, U.W.: Registration of functional and anatomical MRI: Accuracy assessment and application in navigated neurosurgery. *Comput Aided Surg* 5 (2000) 414-425

50. Weese, J., Penney, G.P., Desmedt, P., Buzug, T.M., Hill, D.L., Hawkes, D.J.: Voxel-based 2-D/3-D registration of fluoroscopy images and CT scans for image-guided surgery. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 1 (1997) 284-293.
51. Carrillo, A., Duerk, J.L., Lewin, J.S., Wilson, D.L.: Semiautomatic 3-D image registration as applied to interventional MRI liver cancer treatment. *IEEE Trans Med Imaging* 19 (2000) 175-185.
52. Hawkes, D.J.: Algorithms for radiological image registration and their clinical application. *J Anat* 193 (1998) 347-361.
53. Studholme, C., Hill, D., Hawkes, D.: An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* 33 (1999) 71-86
54. Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. Springer, (1991)
55. West, J., Fitzpatrick, J.M., Wang, M.Y., Dawant, B.M., Maurer, C.R., Jr., Kessler, R.M., Maciunas, R.J., Barillot, C., Lemoine, D., Collignon, A., Maes, F., Suetens, P., Vandermeulen, D., van den Elsen, P.A., Napel, S., Sumanaweera, T.S., Harkness, B., Hemler, P.F., Hill, D.L., Hawkes, D.J., Studholme, C., Maintz, J.B., Viergever, M.A., Malandain, G., Woods, R.P., et al.: Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomogr* 21 (1997) 554-566
56. Richter, G.M., Wunsch, C., Schneider, B., Dux, M., Klar, E., Seelos, R., Kauffmann, G.W.: [Hydro-CT in detection and staging of pancreatic carcinoma] Hydro-CT in der Detektion und im Staging des Pankreaskarzinoms. *Radiologe* 38 (1998) 279-286
57. Graf, O., Boland, G.W., Warshaw, A.L., Fernandez-del-Castillo, C., Hahn, P.F., Mueller, P.R.: Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. *AJR* 169 (1997) 119-123
58. Robinson, P.J., Sheridan, M.B.: Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 10 (2000) 401-408
59. Hosten, N., Kreissig, R., Puls, R., Amthauer, H., Beier, J., Rohlfing, T., Stroszczyński, C., Herbel, A., Lemke, A.J., Felix, R.: [Fusion of CT and PET data:

- methods and clinical relevance for planning laser-induced thermotherapy of liver metastases]. *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 172 (2000) 630-635
60. Lu, D.S., Reber, H.A., Krasny, R.M., Kadell, B.M., Sayre, J.: Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR* 168 (1997) 1439-1443
 61. Warshaw, A.L., Gu, Z.Y., Wittenberg, J., Waltman, A.C.: Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 125 (1990) 230-233
 62. Ross, C.B., Sharp, K.W., Kaufman, A.J., Andrews, T., Williams, L.F.: Efficacy of computerized tomography in the preoperative staging of pancreatic carcinoma. *Am Surg* 54 (1988) 221-226
 63. Rigo, P., Paulus, P., Kaschten, B.J., Hustinx, R., Bury, T., Jerusalem, G., Benoit, T., Foidart-Willems, J.: Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 23 (1996) 1641-1674
 64. Weber, G.: Enzymology of cancer cells (first of two parts). *N Engl J Med* 296 (1977) 486-492
 65. Weber, G.: Enzymology of cancer cells (second of two parts). *N Engl J Med* 296 (1977) 541-551
 66. Warburg, O., Geissler, A.W., Lorenz, S.: [On growth of cancer cells in media in which glucose is replaced by galactose]. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 348 (1967) 1686-1687
 67. Brown, R.S., Leung, J.Y., Fisher, S.J., Frey, K.A., Ethier, S.P., Wahl, R.L.: Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. *J Nucl Med* 37 (1996) 1042-1047
 68. Brown, R.S., Wahl, R.L.: Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 72 (1993) 2979-2985
 69. Weber, W.A., Ziegler, S.I., Thodtmann, R., Hanauske, A.R., Schwaiger, M.: Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med* 40 (1999) 1771-1777.

70. Bares, R., Klever, P., Hauptmann, S., Hellwig, D., Fass, J., Cremerius, U., Schumpelick, V., Mittermayer, C., Bull, U.: F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology* 192 (1994) 79-86.
71. Trebossen, R., Bendriem, B., Ribeiro, M.J., Fontaine, A., Frouin, V., Remy, P.: Validation of the three-dimensional acquisition mode in positron emission tomography for the quantitation of [18F]fluoro-DOPA uptake in the human striata. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 (1998) 951-959.
72. Badawi, R.D., Lodge, M.A., Marsden, P.K.: Algorithms for calculating detector efficiency normalization coefficients for true coincidences in 3D PET. *Phys Med Biol* 43 (1998) 189-205.
73. Bailey, D.L.: 3D acquisition and reconstruction in positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 6 (1992) 123-130.
74. Berberat, P., Friess, H., Kashiwagi, M., Beger, H.G., Buchler, M.W.: Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 23 (1999) 882-887
75. Shreve, P.D.: Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease [see comments]. *Eur J Nucl Med* 25 (1998) 259-264
76. Thie, J.A., Hubner, K.F., Smith, G.T.: The diagnostic utility of the lognormal behavior of PET standardized uptake values in tumors. *J Nucl Med* 41 (2000) 1664-1672.
77. Lau, H.Y., Kagawa, K., Lee, W.R., Hunt, M.A., Shaer, A.H., Hanks, G.E.: Short communication: CT-MRI image fusion for 3D conformal prostate radiotherapy: use in patients with altered pelvic anatomy. *Br J Radiol* 69 (1996) 1165-1170
78. Burger, C.: [Image fusion in medical radiology] Bildfusion in der medizinischen Radiologie. *Schweiz Med Wochenschr* 126 (1996) 1274-1280
79. Kagawa, K., Lee, W.R., Schultheiss, T.E., Hunt, M.A., Shaer, A.H., Hanks, G.E.: Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (1997) 319-325

80. Stokking, R., Zuiderveld, K.J., Hulshoff Pol, H.E., van Rijk, P.P., Viergever, M.A.: Normal fusion for three-dimensional integrated visualization of SPECT and magnetic resonance brain images. *J Nucl Med* 38 (1997) 624-629
81. Amdur, R.J., Gladstone, D., Leopold, K.A., Harris, R.D.: Prostate seed implant quality assessment using MR and CT image fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999) 67-72
82. Cai, J., Chu, J.C., Recine, D., Sharma, M., Nguyen, C., Rodebaugh, R., Saxena, V.A., Ali, A.: CT and PET lung image registration and fusion in radiotherapy treatment planning using the chamfer-matching method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (1999) 883-891
83. Hosten, N., Lemke, A.J., Wiedenmann, B., Bohmig, M., Rosewicz, S.: Combined imaging techniques for pancreatic cancer. *Lancet* 356 (2000) 909-910.

7 Lebenslauf

21.09.1976 Geburt in Köln als zweites von 3 Kindern der Eheleute Prof. Dr. Bernd und Dagmar Niehues

1982-1984 Schulausbildung in Köln

1984-1995 Schulausbildung in Lünen mit abschließendem Abitur

1995-1996 Grundwehrdienst in Ahlen/Westf. und Unna

1996 Studienbeginn an der Humboldt- Universität zu Berlin

1998 Ärztliche Vorprüfung

1999 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung

2002 Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung

2003 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung

8 Danksagung

Mein Dank gilt

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix für die Möglichkeit, in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum, zu forschen,

Prof. Dr. med. Norbert Hosten für die freundliche Überlassung des Themas,

Herrn Dr. med. Arne-Jörn Lemke sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum,

insbesondere Herrn Dr. med. Holger Amthauer, Herrn Dr. med. Enrique Lopez-Hänninnen und Herrn Dr. med. Christian Stroszczyński für die unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Zuweisung der Patientendaten und Befunde,

den MTRA der Klinik für Strahlenheilkunde, insbesondere Herrn Dirk Strahlendorf, für die stete Unterstützung,

nochmals Herrn Dr. med. Arne-Jörn Lemke und Herrn Prof. Dr. med. Norbert Hosten für die intensive Betreuung dieser Arbeit sowie die Einarbeitung in wissenschaftliche Tätigkeit in angenehmer Atmosphäre,

Prof. Dr. med. Stefan Rosevicz, Herrn Dr. med. Michael Böhmig und cand. Dr. med. Inga Koch für die Unterstützung in Belangen der Inneren Medizin und des Studienablaufes,

den Herren Dr. ing. Jürgen Beier und Dr. ing. Torsten Rohlfing für ihre Unterstützung auf computertechnischer Ebene,

Frau Dr. Ingeborg Küchler für Ihre Ideen, die Statistik mit Geist zu bewältigen,

Herrn Michael Zoet und Herrn Tomas Lange für die geduldige Beantwortung meiner Fragen und

meiner Familie für ihre Geduld und Hilfe. Nur durch sie konnte ich all dies erreichen.